

Faculdade de Farmácia

UNIVERSIDADE DE LISBOA



Qualidade Aplicada aos Sistemas de Informação na Indústria Farmacêutica

António Ricardo Gonçalves

Mestrado em Farmacotecnia Avançada
Lisboa, 2010

Faculdade de Farmácia

UNIVERSIDADE DE LISBOA



Qualidade Aplicada aos Sistemas de Informação na Indústria Farmacêutica

Tese submetida à Faculdade de Farmácia
da Universidade de Lisboa
para a concessão do grau de Mestre
em Tecnologia Farmacêutica

Supervisora: Professora Doutora Helena Marques

Co-Supervisor: Professor Dr. Rui Loureiro

António Ricardo Gonçalves
Lisboa, 2010

A Ti porque zelas por mim.

Aos meus Pais, às minhas Irmãs e a toda a minha Família pela força que me deram. Ao pequenino Tiago pela esperança e por “aquele” sorriso delicioso.

Aos meus orientadores e amigos, Helena e Rui, pelas incansáveis horas de acesa e construtiva discussão que tivemos, pela compreensão, os conselhos e o valioso contributo que me ofereceram.

À Cátia pela correcção ortográfica e pela alegria que veio trazer à minha vida.

À Dina pela paciência e pelas horas que me dispensou para a execução deste trabalho.

A todos os meus amigos.

*“Knowing is not enough; we must apply.
Willing is not enough; we must do.” — Goethe*

Índice Remissivo (Aumentar espaços entre linhas)

ÍNDICE REMISSIVO (AUMENTAR ESPAÇOS ENTRE LINHAS).....	II
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES (AUMENTAR ESPAÇOS ENTRE LINHAS)	IV
ABREVIATURAS:.....	V
RESUMO	VI
PALAVRAS – CHAVE.....	VI
ABSTRACT	VII
KEYWORDS	VII
OBJECTIVOS	VIII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A importância do conhecimento na sociedade de informação	1
1.2 A singularidade da Indústria Farmacêutica	3
1.3 Os princípios da Qualidade.....	6
1.4 Validação – uma ferramenta da Qualidade	10
1.5 O Conhecimento, o Processo e a Gestão do Risco	13
2 MATERIAIS E MÉTODOS	16
2.1 Pesquisa da Informação	16
2.2 Tratamento da Informação.....	17
2.3 Modelo de Validação	18
2.3.1 Apresentação dos resultados	18
2.3.2 Requisitos de validação.....	20
3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	22
3.1 Requisitos de aplicabilidade do modelo em estudo	22
3.2 Discussão do “modelo de validação”	23
3.2.1 Nível 1 – Pessoas / Departamentos	23
3.2.2 Nível 2 – Fluxos Informação / Departamentos	26
3.2.3 Nível 3 – Fluxos Informação / Processos.....	28
3.2.4 Nível 4 – SI / Processos	31
3.2.5 Nível 5 – Tipo Validação / SI	33
3.2.6 Nível 6 – Estratégias de Validação.....	37
3.2.6.1 Requisitos das entidades reguladoras	37
3.2.6.2 O Plano Mestre de Validação / Plano de Validação / Relatório de Validação.....	40
3.2.6.3 Tarefas de validação à luz do modelo em estudo	43
4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	45
4.1 Conclusões	45
4.2 Perspectivas Futuras	47
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

ÍNDICE DE TABELAS (AUMENTAR ESPAÇOS ENTRE LINHAS)

Tabela 1 – Algumas das entidades reguladoras no sector farmacêutico e a sua localização.	3
Tabela 2 – Relação entre as questões fundamentais de qualidade e os 4 Ms da qualidade.	8
Tabela 3 – Definições de validação retrospectiva, concorrente e prospectiva.	11
Tabela 4 – Equações de pesquisa utilizadas no motor de busca.	16
Tabela 5 – Algumas das entidades de referência e os seus sítios da Internet.	16
Tabela 6 – Descrição dos objectivo e das ferramentas aplicáveis a cada nível do modelo de validação.	19
Tabela 7 – Requisitos de validação de SI segundo as expectativas das entidades reguladoras.	21
Tabela 8 – Departamentos da IF e algumas das responsabilidades dos seus dirigentes e colaboradores.	25
Tabela 9 – Informação sobre os <i>inputs</i> e os <i>outputs</i> no processo de fabrico de comprimidos estudado.	29
Tabela 10 – Relação das acções da etapa da “pesagem”, com os SI intervenientes no processo de fabrico.	31
Tabela 11 – Análise de risco ao processo “produção de um lote de comprimidos ABC” – etapa da “pesagem”.	34
Tabela 12 – Matriz de risco associada à etapa “pesagem das matérias-primas”.	35
Tabela 13 – Alguns dos requisitos que poderiam servir de base a estratégias de validação para cada um dos SI.	44

Índice de ilustrações (aumentar espaços entre linhas)

Ilustração 1 – Ilustração de uma tarefa complexa (conjunto de processos) que pode ser dividida em processos mais simples A e B. (I = <i>inputs</i> e O = <i>outputs</i>)	6
Ilustração 2 – Ciclo de Deming.	7
Ilustração 3 – Relações de um PC com outros SI e seus componentes internos/externos.	13
Ilustração 4 – Estratégia da gestão do risco adoptada e sugerida pela ICH.	15
Ilustração 5 – Modelo de validação de SI proposto neste trabalho.	18
Ilustração 6 – Organigrama de uma indústria farmacêutica típica.....	24
Ilustração 7 – Diagrama causa – efeito que ilustra um fluxo geral da “informação geral”, característico de um processo.	26
Ilustração 8 – Exemplo do processo de fabrico dos comprimidos, por via húmida, com o detalhe de cada uma das etapas.	28
Ilustração 9 – Potencial impacto do modelo de validação em algumas das metodologias de validação – criação de documentação suporte.....	40
Ilustração 10 – Exemplo da estrutura de um plano de validação (VP).	42

Abreviaturas:

BPF – Boas Práticas de Fabrico
cGMPs – (Current) Good Manufacturing Practice(s)
CNSS – *The Committee on National Security Systems*
ENISA – Agência Europeia para a Segurança das Redes e da Informação
EMA – *European Medicines Agency*
EUA – Estados Unidos da América
FAD – *Food and Drug Administration*
GAMP – *Good Automated Manufacturing Practices*
GMPs – *Good Manufacturing Practice(s)*
ICH – *International Conference on Harmonization*
IF – Indústria Farmacêutica
IQ/ OQ/ PQ/ – *Installation / Operation / Performance qualifications*
ISO – *International Organization for Standardization*
LIMS – *Laboratory Information Management System*
MHRA - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
NIST – *National Institute of Standards and Technology*
PAT – *Process Analytical Technology*
PIC/s – *The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
QbD – *Quality by Design*
RCQ – Requisitos Críticos de Qualidade
SI – Sistema (s) de informação
TI – Tecnologia (s) de Informação
TGA – *Therapeutic Goods Administration*
VMP – Validation Master Plan
TPD – *Therapeutic Products Directorate*
VP – *Validation Plan*

Resumo

O trabalho apresentado descreve as metodologias de validação de sistemas de informação (SI), dando um contributo para a construção de um modelo de validação global adaptável a distintas realidades no seio da indústria farmacêutica (IF), onde estes sistemas sejam implementados.

A dissertação é introduzida tomando o exemplo das tecnologias de informação (TI), para mostrar como cada sector da actividade económica depende destas. Recorrendo a algumas referências históricas, alerta-se para a inevitabilidade das limitações decorrentes do uso destas tecnologias, sublinhando-se os princípios da qualidade como fundamentos válidos na supressão de falhas e limitações que decorrem da aplicação destes na IF.

No âmbito desta indústria é introduzido o conceito de validação como uma das ferramentas da qualidade, resumindo-se a sua aplicação às TI e alguns dos seus desafios actuais. Tendo por base as referências encontradas, a sensibilidade e conhecimento da actividade farmacêutica, os requisitos de validação de SI sugeridos pelas entidades reguladoras são enunciados.

Os princípios em que assenta esta metodologia, os seus requisitos de aplicabilidade e a sua relação com as mais recentes tendências de evolução na IF são expressos, criando-se um modelo de validação flexível e adaptável, às expectativas da indústria e das autoridades reguladoras face à validação de SI.

Finalmente, o modelo apresentado foi testado a um processo isoladamente, discutindo-se e perspectivando-se a sua aplicação futura à IF.

Palavras – Chave

Qualidade; Indústria Farmacêutica; Sistemas de Informação; Validação; Modelo; Entidades reguladoras

Abstract

This work describes the validation methodologies of information system and contributes to the construction of a global model, easily applied to different pharmaceutical industry backgrounds where these information technologies might be implemented.

The thesis is introduced taking as example the evolution of the computers and their technologies, to show how each economical activity depends on these technologies. Relying on some historical references, an alert is given to the limitations on the use of these technologies in the pharmaceutical industry and the suppression of such limitations is done using the quality principles and the good manufacturing practices.

The concept of validation is introduced as tool of quality and its application to the computers technology is discussed. Based on the references cited, the awareness and the knowledge as well as the principles of quality, we describe the development of a validation model that relies on the legal requirements and best practices state of the art.

The principles, in which this methodology relies, its application to an industrial domain and its relation with the most recent evolutionary tendencies, are expressed and seek for the compliance with the expectations of validation of computerised systems on this industry as well as those of the regulatory parties.

Finally, the described model was tested on an isolated process, seeking some insight on its wishful application to all pharmaceutical processes.

Keywords

Quality; Pharmaceutical Industry; Information systems; Validation; Model; Regulatory Entities

Objectivos

O objectivo principal desta dissertação de mestrado visa descrever a aplicação dos princípios da qualidade, quando aplicados aos sistemas de informação na indústria farmacêutica.

Apresenta-se uma visão crítica e original do conceito de validação e descreve-se a sua relação, com as mais recentes tendências na IF tais como: os sistemas de qualidade e de melhoria contínua; a gestão do risco; a tecnologia analítica de processo (PAT) e os princípios *lean* e *6-sigma* que apresentam uma perspectiva do que será o futuro da IF.

.Procuram-se desenvolver estratégias integradas que permitam validar SI, recorrendo aos princípios da qualidade e sugere-se a revisão dos requisitos de validação de SI a nível internacional, que fundamentem o modelo de validação apresentado.

Prossegue-se com a aplicação deste modelo a um processo bem definido, estudando-o e procurando integrar as ferramentas de validação sugeridas, com as particularidades dos processos característicos da IF.

Finalmente, descrevem-se as perspectivas futuras da validação de SI na indústria farmacêutica, à luz do modelo apresentado.

1 Introdução

1.1 *A importância do conhecimento na sociedade de informação*

Em pleno século XXI quando consideramos a nossa existência como parte de uma sociedade de informação, apelamos à importância capital que as tecnologias e os meios de comunicação têm assumido no intercâmbio de informação e do conhecimento, num mundo cada vez mais globalizado e diversificado.

Um dos factores que diferenciou e estabeleceu o domínio de uma nação face às suas congéneres foi o valor atribuído à aquisição de conhecimento. Landes [1] descreve-nos como a França no início do século XVIII, procurando as melhores valências profissionais, tentou aliciar alguns técnicos britânicos para trabalharem em diversos ramos da actividade. Face a esta ameaça o Reino Unido, visando proteger a integridade do seu património intelectual, impôs restrições como a criação de leis que impedissem a emigração dos seus melhores artesãos para o estrangeiro. Contudo, alguns anos mais tarde, os Franceses enviaram emissários que recolheram com sucesso as informações críticas sobre os segredos da forja e da metalurgia, que posteriormente publicaram para sua instrução e aprendizagem [1].

O exemplo do espírito criativo e da determinação com que os Franceses superaram as dificuldades impostas pelos Britânicos, têm sido o denominador comum aos inúmeros desafios que encontramos no século XX como: a electrificação; o tratamento e distribuição de água potável; o ar condicionado e os sistemas de refrigeração; inovações e avanços da medicina; os avanços nos computadores entre muitos outros [2].

Nos nossos dias assiste-se à globalização e à modernização do acesso à informação, exemplificadas pelos desafios criados pela implementação e pela massificação das TI. É difícil de imaginar que ainda existam sectores da actividade económica imunes à escalada dos computadores e já no ano de 2005, a Comissão Europeia [3] tornava pública a intenção de fomentar a correcta implementação e constante desenvolvimento das TI, descrevendo-as como «um poderoso motor de crescimento e emprego» numa iniciativa a que chamou i2010 [3].

A pertinência desta área do conhecimento à escala da economia global é notória, verificando-se que as maiores empresas a nível mundial cotadas na bolsa de valores apostaram na tecnologia e gestão da informação como pilares do seu desenvolvimento [4].

A importância que os computadores e tecnologias associadas têm nas nossas vidas, aliada à agressividade do mercado e à ausência de espírito crítico podem levar a sociedade a descuidar os conceitos de segurança da informação trocada. A aplicação destes SI a áreas críticas da sociedade torna esta premissa relevante, como mostram os exemplos das instituições bancárias, da indústria aeroespacial, da gestão da energia ou mesmo da saúde e do bem – estar da população, onde a segurança da informação é um elemento crítico.

Percebendo esta tendência, a União Europeia [5] em 2004 criou a ENISA com a «função de aconselhamento e de coordenação das medidas tomadas pela Comissão e pelos Estados-Membros para proteger as suas redes e SI» [5].

Neumann [5-7] tem-se dedicado ao estudo atento das problemáticas que decorrem da utilização dos computadores e promove com especial atenção, a sensibilização da comunidade para os riscos da sua má utilização [6], promovendo a tomada de acções responsáveis para proteger os SI da manipulação e utilização não autorizada [7] e lança um apelo para a necessidade de incutir princípios éticos no desenvolvimento *de software* íntegro [8].

Um volume recente da *Scientific American* é inteiramente dedicado à protecção da privacidade e potenciais ameaças colocadas pelas TI. Interpela-nos com a seguinte questão “Conseguiremos salvaguardar a nossa informação num mundo cada vez mais inseguro e tecnologicamente dependente?” [9].

Na realidade, o falhanço faz parte da natureza humana e projectos de implementação de TI, onde tem sido uma realidade amplamente estudada e difundida [10]. A pertinência das falhas críticas em SI, que cada vez mais frequentemente vemos descritas na comunicação social, sugere a importância de se criarem estratégias que garantam a fiabilidade dos SI nos seus mais diversos domínios de aplicabilidade.

De acordo com Neumann [11], Rbczynski já em 1986 considerava que as máquinas e as TI eram semelhantes a extensões do corpo humano, defendendo que a luta para controlar a tecnologia sempre foi um desafio para controlar o Homem.

1.2 A singularidade da Indústria Farmacêutica

A mudança de paradigma provocada com aparecimento das TI ofereceu uma versatilidade ímpar e a aposta nestas, tem-se revelado uma mais-valia competitiva para inúmeros sectores da actividade económica. Por exemplo, na área da saúde os avançados registos médicos electrónicos são conhecidos pelas vantagens que oferecem permitindo hoje um conhecimento mais profundo sobre a história clínica dos pacientes [12].

Na IF a dependência dos seus processos das TI é uma realidade que nunca esteve arredada da sua evolução como se constata com: (i) a automação nas tecnologias de fabrico [13]; (ii) a modernização dos laboratórios e seus sistemas de gestão da informação (LIMS) [14]; (iii) metodologias e instrumentação analítica, como métodos e técnicas acopladas que permitem no mesmo tempo de análise obter muito mais informação [15]. Porém, apesar das vantagens enumeradas, quando se operam transformações significativas numa empresa com o cariz da IF, o falhanço na tomada de decisões que dependem dos sistemas e TI podem ter implicações muito graves na saúde e no bem-estar das pessoas.

A história do sistema de regulação farmacêutica [16] apresenta exemplos de como algumas das leis e regulamentos que são válidos e vigoram actualmente, tiveram a sua génese casos tão mediáticos quanto: o do elixir sulfanilamida (1938) [17]; o episódio da talidomida (1962) [18] ou mesmo a falsificação de cápsulas de Tylenol, com cianeto que implicaram a perda de vidas humanas (1982) [19].

Por isso, as entidades reguladoras [20] são hoje responsáveis, em cada país/continente (Tabela 1), pela imposição de leis e regulamentos que quando cumpridos e aplicados pela IF de forma sistemática, garantem que os produtos e serviços oferecidos pela IF cumprem os requisitos de qualidade, de segurança e eficácia acordados contratualmente com a sociedade.

Tabela 1 – Algumas das entidades reguladoras no sector farmacêutico e a sua localização.

Entidade	Sigla	País / Continente
Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.	INFARMED	Portugal
European Medicines Agency	EMA	Europa
The Food and Drug Administration	FDA	EUA
Therapeutic Products Directorate	TPD	Canadá
Therapeutic Goods Administration	TGA	Austrália
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	MHRA	Reino Unido

A essência da regulamentação do sector farmacêutico tem por base um documento de referência designado por BPF, que tem implicações directas em todos os departamentos desta indústria como: a produção, a embalagem, a distribuição e comercialização dos medicamentos entre outros [21].

Verifica-se que a influência na IF de novas tendências e de metodologias, por vezes com origem em outros ramos de actividade, tem mostrado um efeito marcado no melhoramento e na optimização dos processos resultando numa redução de falhas e de custos. Dois desses exemplos são os conceitos *lean* e *6-sigma*, originalmente desenvolvidas na indústria automóvel (Toyota) e na indústria de telecomunicações (Motorola), respectivamente [22].

Face ao valor das tecnologias envolvidas e à diversidade de SI actualmente à disposição da IF é importante clarificar algumas das questões tais como:

- Como justificar as inevitáveis falhas dos SI na IF, descritos como os erros na programação de *software* em dispositivos médicos [6, 23]?
- O que determinará esta elevada propensão para o falhanço dos SI?

Evans [24] defende que a harmonia entre os SI e os processos que estes optimizam é comprometida por factores humanos relacionados com a “negação” e com “barreiras culturais”. A influência destes culmina na criação de expectativas desajustadas, baseadas em declarações prematuras de sucessos não realísticos, tomadas de decisão cronologicamente desajustadas e sem objectivos claramente definidos [24]. Ficher [25] esclarece que apenas através de boa comunicação e liderança se conseguem definir claramente os objectivos de projectos de sucesso, que é uma falha recorrente [25].

Um dos sinais de que a correcta implementação das TI é um parâmetro crítico na actual sociedade e em particular na IF surge do testemunho da FDA [26], que tem sido alvo de auditorias para determinar a eficiência na modernização e na aplicação de novos SI às suas infra-estruturas e à dinâmica dos seus processos [26].

O sucesso dos princípios *lean* e *6-sigma* na IF dever-se em parte, a uma aposta no “conhecimento detalhado do processo” e na “aplicação de ferramentas simples” com um propósito claro: dar respostas a objectivos bem definidos. A ICH que é a entidade responsável pela harmonização das BPF comuns à IF, tem sublinhado a importância destes elementos-chave, salientando-os ainda nas mais recentes instruções dadas à IF sobre: o desenvolvimento farmacêutico [27], a aplicação dos princípios da gestão do risco [28] e o desejável sistema de gestão da qualidade [29]. A gestão destes sistemas tem sido pautada ainda por ferramentas de análise e gestão de risco, que estabelecem as bases para decidir e justificar acções na IF.

O uso da tecnologia como é ilustrado por duas metodologias de sucesso – o desenho da qualidade (QbD) [30-32] e a tecnologia analítica de processo (PAT) [33, 34], que aparecem descritas como exemplos do que poderá ser o futuro da actividade na IF. O tão aclamado desenvolvimento farmacêutico e que resulta de decisões fundamentadas no conhecimento científico, na gestão do risco e numa atitude pró-activa resultará num profundo conhecimento do processo de fabrico, que se reflectem na QbD e na PAT.

A QbD quando aplicada pela indústria e pelas entidades reguladoras, resulta no controlo das características do produto e dos factores que potencialmente determinam falhanços na qualidade deste actuando sobre os requisitos críticos de qualidade (RCQ) [31]. A PAT traduz o resultado prático da aplicação da QbD onde pelo uso da tecnologia e sistemas de gestão de informação modernos, actuando no decorrer do processo e em pleno controlo dos RCQ das matérias-primas e dos processos se garante a qualidade final do produto [34].

Mas o que significará a qualidade, quando falamos simultaneamente em processos de controlo e em tecnologia?

1.3 Os princípios da Qualidade

O conceito “qualidade” na IF é um conceito importante e nesta indústria, a expressão “certificação para a qualidade” é usada quando a IF cumpre as actuais BPF e mostra evidências o cumprimento da norma internacional de gestão da qualidade, a ISO 9001:2008. Esta aposta na certificação, implica que a organização tenha uma abordagem sistemática dos processos e que se submeta o seu sistema de qualidade a auditorias internas e externas [35, 36].

Aceite pela generalidade da comunidade internacional, o termo “processo” aplicado no âmbito da qualidade defende uma ideia simples, que estabelece a base entender todas as metodologias de qualidade e é suportado exigências definidas na norma ISO 9001:2008 e nas BPF [35]. Considera que qualquer tarefa complexa possa ser dividida num conjunto de etapas mais simples, para as quais é possível definir um conjunto de *inputs* (I) e *outputs* (O), a que se chama processo (Ilustração 1).

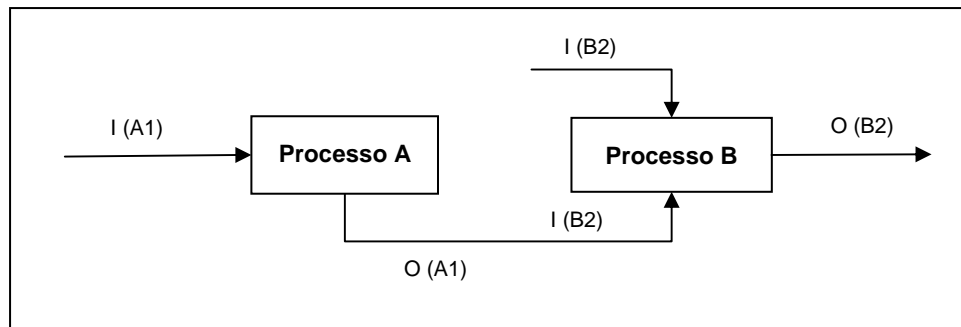


Ilustração 1 – Ilustração de uma tarefa complexa (conjunto de processos) que pode ser dividida em processos mais simples A e B. (I = *inputs* e O = *outputs*)

A par da definição de “processo” que é importante para entender e estudar processos complexos; a “qualidade”, os seus princípios e algumas das suas definições são úteis na execução e na planificação de quaisquer tarefas que visem a melhorar os processos.

Assim, segundo Paliska [37] e Sarker [38], Deming define “qualidade” como “a satisfação das expectativas dos clientes e defende que se deve procurar melhorar e exceder as expectativas iniciais”. A melhoria a que Deming se refere, pode decorrer da aplicação directa do “ciclo de Deming” [39] – Ilustração 2, num processo contínuo que envolve quatro fases distintas: o planeamento (P – *plan*), a execução (D – *do*), a verificação (C – *check*) e a acção (A – *action*) sobre o resultado obtido.

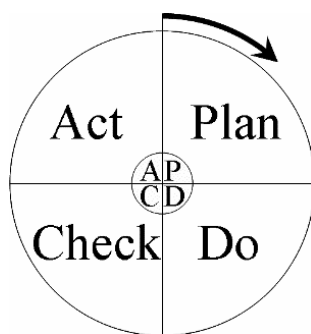


Ilustração 2 – Ciclo de Deming.

Juran [40] define “qualidade” como a capacidade de satisfazer as expectativas dos clientes através de produtos ou serviços, que cumpram com o desejado, defendendo que a dinâmica dos sistemas de qualidade compreende três etapas distintas:

- O **planeamento** da qualidade compreende um profundo conhecimento sobre o cliente e as suas necessidades, bem como a criação e definição de processos que satisfaçam as necessidades identificadas.
- O **controlo da qualidade** lida com a amostragem, as especificações, os testes, a documentação e procedimentos que aferem o grau de cumprimento das medidas implementadas face às expectativas a que se responde.
- O **melhoramento da qualidade** que acontece quando surgem novos dados experimentais com relevância como: o aparecimento de novas tecnologias, que implica a mudança das expectativas inicialmente consideradas, tornando necessário elevar o nível de exigência e o aperfeiçoamento do processo actual.

Atendendo às BPF e aos princípios descritos na norma ISO 9001:2008, é possível descrever qualquer sistema de qualidade recorrendo a quatro elementos distintos que são o Homem (*man*); o método (*method*); as matérias-primas (*materials*) e as máquinas (*machinery*). Estes quatro elementos são frequentemente conhecidos como os “4 Ms da qualidade”. O homem (*man*) que é um elemento fundamental em qualquer processo porque está envolvido na generalidade das tarefas mas que pode, a qualquer momento e fruto das suas acções e comportamentos, cometer um erro que comprometa todo o sistema e invalide o processo. Os métodos (*methods*) descrevem o modo como o responsável pela tarefa deve proceder e em condições pode efectuar acções necessárias e desejadas. As matérias-primas (*materials*) sugerem alguns dos ingredientes que são necessários para que o produto ou o resultado do processo seja atingido, onde eventualmente as máquinas (*machinery*) poderão ter um contributo na transformação das matérias-primas no produto acabado, por exemplo.

Para entendermos como cada um destes elementos é importante, sugere-se a descrição de um exemplo, onde pela definição de um conjunto de acções se deseja responder a um objectivo – a redacção de uma mensagem escrita, por uma pessoa utilizando um computador, ao qual está ligado uma impressora. Assim, necessitamos de uma pessoa (*man*) com uma mensagem bem definida que utilizando um computador (*machinery*), através da

linguagem em que comunica e das instruções que dá ao computador (*method*), redige (*method*) e imprime numa folha de papel (*materials*) a mensagem desejada.

A clareza das decisões tomadas à luz dos princípios da “qualidade” pode ser sempre melhorada e aprofundada. Uma das formas conhecidas é a cada etapa do processo considerada, questionar-se a aplicação dos 4 Ms baseando esse exercício, nas respostas às questões enunciadas na Tabela 2, descritas como questões fundamentais da qualidade.

Tabela 2 – Relação entre as questões fundamentais de qualidade e os 4 Ms da qualidade.

	Questões	Comentário
4 Ms	Quem?	Responsável pela execução
	Onde?	O local onde decorre a tarefa
	Como?	O modo de execução
	Quando?	Em que espaço temporal
	Porquê?	O conhecimento do processo
	O quê?	O conhecimento do objectivo

A definição de uma política para a qualidade que compreenda a interpretação que a instituição faz do conceito “qualidade” e considere a descrição: (i) das expectativas existentes, (ii) das principais metodologias a aplicar e (iii) do tipo de recursos envolvidos devem ser transpostos para um documento oficial chamado “manual da qualidade”. A clareza e a conformidade dos objectivos e medidas definidas neste documento com as metodologias praticadas no dia-a-dia determinam: numa primeira etapa, a atribuição da certificação da qualidade ISO 9001:2008; e posteriormente, a manutenção da certificação da actividade segundo as boas práticas.

A implementação de um sistema de gestão da qualidade está dependente de factores como: a natureza da actividade; o ambiente onde decorre, as mudanças no ambiente e os respectivos riscos associados; o produto que se coloca no mercado, os processos envolvidos bem como o tamanho e a dimensão da estrutura organizacional [35].

Num mundo cada vez mais globalizado onde as trocas comerciais associados à IF como: a aquisição de matérias-primas; a contratação de alguns serviços e etapas de processos de fabrico (compressão; embalagem; enchimento); o transporte de mercadorias podem envolver uma maior diversidade é necessário e desejável, que a uniformização das boas práticas e da legislação acontece a nível internacional.

A entidade com essa responsabilidade é a ICH [41] e um dos motivos de interesse no estudo da história recente da ICH, reside na constante e permanente actualização que as práticas na IF têm sofrido. Contudo, qualquer mudança por pequena que seja, vem encontrar algumas resistências dentro das instituições como acontece na IF. Deming defende que as

decisões estratégicas relevantes no domínio da gestão dos serviços devem ser tomadas por pessoas com “profundo conhecimento” e este é constituído por quatro distintos relacionados o conhecimento [42, 43]:

- (i) dos sistemas;
- (ii) da variabilidade;
- (iii) teoria do conhecimento;
- (iv) da psicologia humana;

A importância destes factores entende-se melhor ao explorar um exemplo, onde um SI substitui a intervenção. Um sistema (i) que se define como um conjunto de componentes que relacionam diferentes processos e que dá a resposta a um propósito bem definido, onde a variabilidade (ii) do processo é o elemento chave. De facto, são as alterações nos fenómenos observáveis que tornam possível a recolha, troca ou o armazenamento da informação [44] e estes determinam, por exemplo as medições e a existência de procedimentos para a sua execução. Os últimos dois elementos (iii) e (iv) relacionam a relevância das pessoas que trabalhando em cooperação e em relação, devem criar os critérios e as valências necessárias que permitam julgar e interpretar as informações que o sistema fornece.

Na IF onde as TI imperam, toma-se necessário garantir a concordância entre os SI e os requisitos de qualidade vigentes adaptando e criando as metodologias que permitam validar estes sistemas. Mas em que consistirá a validação e em particular, quando esta é aplicada aos SI?

1.4 Validação – uma ferramenta da Qualidade

A validação é uma das ferramentas utilizadas com frequência na IF pois, com frequência, é necessário provar a concordância com os objectivos originalmente definidos. Actualmente, para entender o conceito de validação é útil rever algumas da história da definição de “validação”. Assim:

- Em 1983, a FDA sublinhou a necessidade de estabelecer um sistema que permitisse a inspecção de locais, onde se produzissem medicamentos recorrendo a sistemas de computadores. Nesse tempo descrevia-se validação de SI como “a garantia, através de testes, de que face a determinados *inputs* o *hardware* ou *software* produzem os *outputs* previsíveis” [45].
- Em 1987 a FDA define “validação” como “o estabelecimento de evidência documental que mostra com elevado grau de segurança, que um processo produzirá consistentemente um produto que cumpra com as suas especificações e requisitos de qualidade previamente definidas” [46].
- Uma referência mais recente do ano de 2002, aplicada ao software associado a dispositivos médicos, clarifica-a como “a confirmação por examinação e prova de evidência objectiva de que as especificações de software, cumprem com os requisitos de utilizador e ainda que os efeitos do *software* no sistema, são os esperados e são atingidos consistentemente” [23].
- Atendendo à definição de 2008 e pensando em relação a um sistema produtivo onde vários processos poderão estar envolvidos, considera-se validação como “a recolha e avaliação de dados/informação, desde a altura em que se “desenha” o produto até à sua conclusão, que estabelecem a evidência científica de que o processo é capaz de produzir o “produto final” com qualidade e de forma consistente” [47].

Paralelamente é interessante notar a importância que conceitos como “QbD”, “ciclo de vida” ou “gestão de risco” têm assumido no âmbito deste processo de validação de SI, mas a aposta na clareza e objectividade da documentação tem sido sem dúvida, o aspecto mais sublinhado. Decorre naturalmente que um bom sistema documental, como suporte a todos os seus processos, é um requisito fundamental que é exigido pela norma ISO 9001:2008 [36] e também pelo código das BPF [48].

A FDA considera que as vantagens da validação estão relacionadas [49], com a possibilidade de:

- Ajustar e monitorizar os processos em tempo real;
- Avaliar estatisticamente o seu desempenho; aumentar a confiança nos processos;
- Permitir a definição de critérios e indicadores ajustados a cada processo;
- Melhoram o seu entendimento e a sua potencial melhoria.

Alguns sistemas e processos característicos da IF pela importância que assumem na qualidade do produto final têm sido validados segundo guias detalhados e específicos, publicados pelas entidades de referência. Exemplos são a validação de: (i) métodos analíticos [50]; (ii) de limpeza [51] ou mesmo métodos (iii) de esterilização/enchimento estéril [52].

A União Europeia [53] distingue três categorias de validação que de acordo com o guia das BPF, são aplicáveis a validações de processos de fabrico [53] – Tabela 3.

Tabela 3 – Definições de validação retrospectiva, concorrente e prospectiva.

Tipo de validação	Características
Retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicada a processos bem definidos, sem variações apreciáveis, fundamentado no histórico do processo
Concorrente	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicada quando o processo de validação sofreu modificações, não existem dados experimentais suficientes ou a produção não é frequente; • Após a validação estar concluída, o produto pode ser comercializado;
Prospectiva	<ul style="list-style-type: none"> • Efectuada no decurso do processo produtivo e deve estar concluída para aquele processo, antes de o produto ser comercializado; • Estratégia recomendada

As autoridades são claras na definição dos requisitos de validação que desejam ver aplicados a processos que dependam de SI [54-59]. Contudo, apesar da clareza ilustrada pelas recomendações que sugerem, não indicam como proceder para integrar cada um deles de forma sustentável na estrutura organizacional da IF actualmente em vigor.

A adopção de modelos de validação de SI que apresentem a versatilidade necessária para acomodarem os requisitos da “qualidade”, a política da empresa e as exigências da regulamentação tem sido pouco comuns. A maioria das tentativas existentes explora conceitos importados de outros domínios de actividade como o conceito de “ciclo de vida”, que motivou o desenvolvimento e aplicação à IF de modelos como *Waterfall*, *V-Shaped* e *X-shaped* que foram pensados e desenhados para o desenvolvimento de *software*. As actuais metodologias de IQ/OQ/PQ surgiram na mesma altura e aparentemente têm produzido resultados modestos.

Inúmeros autores [60, 61] têm publicado as suas opiniões e sensibilidades sobre a validação de SI aplicados à IF, recorrendo com frequência ao termo “*computer system validation*” e citam os computadores, por estes se apresentarem como o expoente máximo dos SI em uso nesta indústria.

A maioria destes modelos em vigor falham quando procuram aplicar ferramentas isoladamente a um dado SI, esquecendo que estas ferramentas foram originalmente pensadas desenhadas para outros sistemas, o que motivou uma integração naturalmente limitada e completamente alheia do real propósito da sua utilização do SI.

Na realidade são aceites dois conceitos para explicar o modo como decorre a validação de SI que se baseiam no conhecimento que se dispõe à partida e que têm origem igualmente no desenvolvimento de software. Estes são a “caixa negra” (*black box*) e a “caixa branca” (*white box*).

No primeiro caso (*black box*), o utilizador não possui as especificações técnicas do sistema ou não possui o conhecimento técnico-científico apropriado que lhe permita entender como o sistema está a funcionar, ficando limitado apenas à análise do sistema, comparando o efeito que se espera que produza com o efectivamente acontece. No segundo caso (*white box*), o utilizador possui o conhecimento integral do sistema e suas relações (*input – output*) o que lhe permite uma análise mais detalhada do seu funcionamento, bem como das ferramentas que utiliza na sua validação [62].

Historicamente, verifica-se que os conceitos e os princípios da validação foram sendo gradualmente aplicados a inúmeros SI sem critério e espírito crítico. À luz da provável limitação nos conhecimentos técnico-científicos que se experimenta e na eminência do aparecimento de novas tecnologias, à luz das quais o nosso conhecimento será cada vez mais limitado, importa clarificar o que realmente é desejado da validação de SI e aplicar convenientemente esses fundamentos e princípios orientadores à IF.

McDowall [63, 64] alerta-nos ainda para incongruência nas definições de “qualificação” e de “validação” que se utilizam e associam às metodologias, sublinhando algumas incongruências entre as definições sugeridas pelas próprias entidades. Contudo, descreve o que considera a principal limitação das actuais metodologias de validação – a falta de uma visão integrada sobre a validação de SI [63, 64].

Um dos elementos de um SI, o *software* tem sido criado para inúmeras plataformas que assistem inúmeros dispositivos médicos, tem merecido especial relevo na IF pelas falhas e erros [6] mas, acima de tudo porque essas limitações devem ser evitadas a todo o custo [65]. As particularidades de um SI é um elemento muito relevante por exemplo, na definição das estratégias de validação a aplicar; por isso, é útil a descrição de um exemplo de SI e a identificação dos seus elementos constituintes.

1.5 O Conhecimento, o Processo e a Gestão do Risco

O computador pessoal é o exemplo de um SI completo pois, sendo um sistema programável, dependendo da sua configuração (*software* e *hardware*) potencialmente pode ter inúmeras aplicações.

O CNSS define um SI como um conjunto de recursos capaz de armazenar, transmitir ou modificar a informação [66]. A Ilustração 3 mostra alguns dos elementos constituintes de um computador e ao analisar alguns dos seus constituintes, verifica-se a potencial complexidade destes sistemas. Considerar os vários elementos de um SI (o computador) é muito útil, para entender o presente desafio a que a validação deve ser capaz de responder.

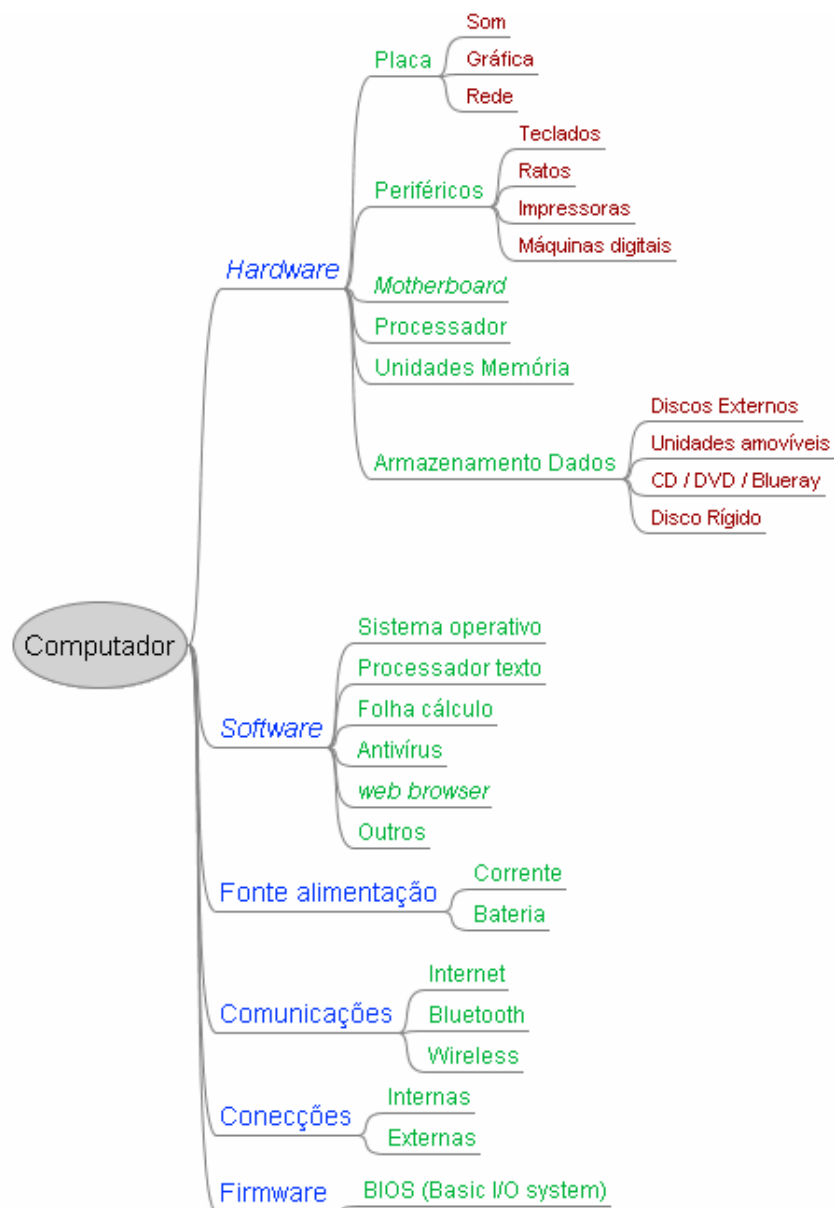


Ilustração 3 – Relações de um PC com outros SI e seus componentes internos/externos.

Face ao nível de detalhe a que é possível chegar no desenho dos SI, surge uma dúvida pertinente que relaciona a multiplicidade de respostas que um SI pode oferecer, com a confusão que estas podem suscitar.

Um exemplo desta realidade surge da utilização de simples dispositivos electrónicos como um comando de uma televisão. Ao premir-se determinado botão, espera-se um efeito bem definido como a emissão de um sinal sonoro ou luminoso, com a correspondente efeito (mudança do canal ou aumento do volume). A dúvida surge quando um destes indicadores deixa de funcionar e nos questionamos sobre o que estará mal:

- Teremos uma falha na alimentação (energia) do dispositivo?
- Uma má conexão a nível interno que invalida a emissão do sinal sonoro ou luminoso?
- Incompatibilidades da televisão com o telecomando?

O mesmo raciocínio é válido se aplicado à IF onde importa clarificar os critérios que permitam identificar os SI, diferenciando e determinando o seu propósito de utilização. A gestão de risco e o conhecimento do processo, que compreende o conhecimento sobre o tipo de SI e as suas potencialidades, são os dois elementos chave na correcta definição dos critérios de validação de SI.

Os princípios da análise e da gestão do risco no seio da IF são originalmente ilustrados no documento emitido pela ICH “Q9: Quality Risk Management” [28] e os seus fundamentos apontam para:

- Basear-se no conhecimento científico e estar relacionados com a protecção do paciente, e;
- O nível de esforço, recursos aplicados, formalidade e documentação exigidos deve concordar com o nível de risco identificado.

Estes princípios pela importância que assumem foram recentemente transpostos para o sistema ISO, o que revela a pertinência destes princípios não apenas na IF mas também noutros domínios da actividade. A referência actual no sistema ISO é – ISO 31000 Risk management – principles and guidelines [67].

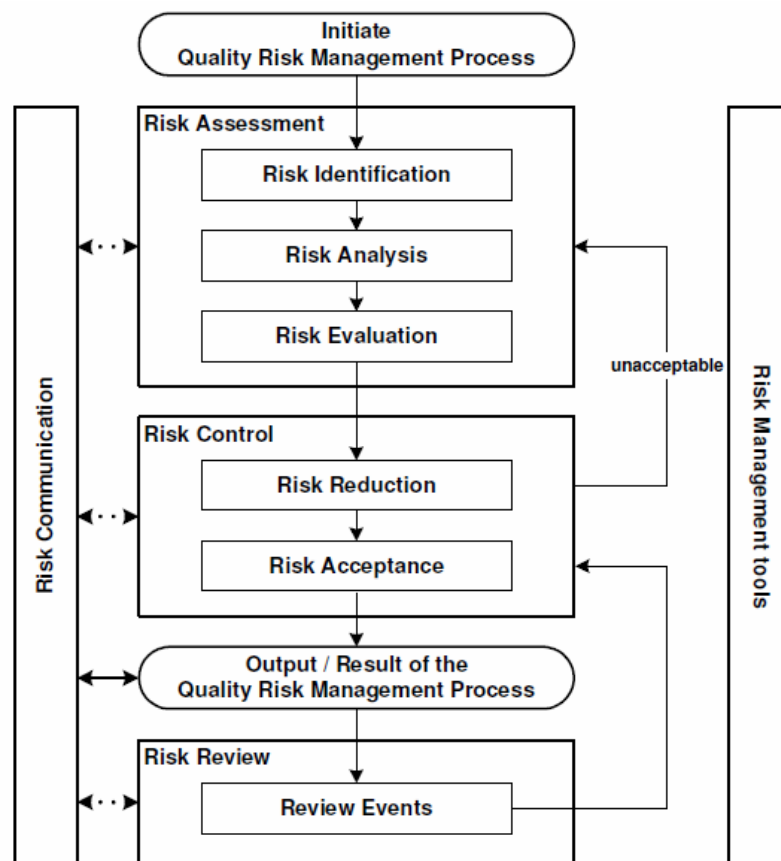


Ilustração 4 – Estratégia da gestão do risco adoptada e sugerida pela ICH.

Um processo no seio de uma instituição, mais não é do que a resposta que essa instituição dá a um objectivo bem definido. O conhecimento do processo é importante porque acima de tudo, nele reside o potencial de melhoria das indústrias e o mesmo determina o tipo de SI usados. Neste ponto, a experiência e sensibilidade dos operadores responsáveis pelas tarefas deve ser considerada quando se desejam implementar metodologias, para identificar e garantir o funcionamento de SI.

A inconstância nas estratégias de validação de SI sugeridas, o cariz da IF e a aparente falta de integração entre algumas das ferramentas aplicadas implicam a sugestão de um modelo de validação, à luz dos princípios da qualidade.

2 Materiais e Métodos

2.1 Pesquisa da Informação

As pesquisas bibliográficas foram realizadas através do motor de busca (Mozilla 5.0) e recorrendo a uma rede privada de Internet (VPN) sediada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que permitiu o acesso remoto a publicações através do serviço *Web of Knowledge*.

A consulta da base de dados permitiu a pesquisa e identificação de diversos documentos com relevância, importantes na fundamentação teórica deste trabalho. Todos os artigos e documentos consultados foram referenciados, com base no endereço electrónico da página de Internet consultada (se disponível) e com a referência à data da consulta, compreendida entre Outubro de 2008 e Março de 2010. A título de exemplo são apresentados na Tabela 4 alguns dos exemplos das equações de pesquisa utilizadas.

Tabela 4 – Equações de pesquisa utilizadas no motor de busca.

Equação de pesquisa
<i>("computer system validation") - software</i>
<i>("computer system validation") + quality principles</i>
<i>("computer system validation") + quality principles + guidelines</i>
<i>("computer system validation") + risk management</i>

Os documentos de referência sobre a validação de SI aplicáveis à IF foram obtidos nos sítios oficiais da Internet na Austrália, na União Europeia e nos Estados Unidos da América – Tabela 5.

Tabela 5 – Algumas das entidades de referência e os seus sítios da Internet.

Sigla	Sítios da Internet
<i>EMA</i>	<i>http://www.ema.europa.eu/</i>
<i>FDA</i>	<i>http://www.fda.com/</i>
<i>TGA</i>	<i>http://www.tga.gov.au/</i>
<i>PIC/S</i>	<i>http://www.picscheme.org/</i>

2.2 Tratamento da Informação

A aplicação dos conceitos de qualidade, norma ISO 9001:2008 suportada pelo código das BPF, a gestão do risco e das metodologias de validação aqui apresentadas resultou num *modelo de validação*. A construção deste modelo e discussão do mesmo recorreu a um conjunto alargado de ferramentas e metodologias que compreendeu:

1. Os princípios da qualidade – os 4 Ms da qualidade, o ciclo de Deming (Ilustração 2) e as questões fundamentais da qualidade (Tabela 2).
2. A “**comparação por pares**” foi utilizada quando a opinião de várias pessoas foi considerada como um elemento importante, numa tomada de decisão em que o consenso não exista.
3. As actividades de “**brainstorming**” requerem conhecimento e imaginação, pois a criatividade é utilizada para encontrar hipóteses a considerar, funcionando com base em palavras-chave.
4. Os diagramas de “**causa – efeito**” são muito úteis quando se procuram relações entre diferentes elementos que contribuem para o mesmo problema.
5. Os “**fluxogramas**” são o modo mais simples de expressar relações entre elementos; os “**organigramas**” são um exemplo de fluxogramas.

Estas ferramentas aplicadas ilustram diferentes etapas do processo, potenciais intervenientes, causas de falhanço e dão a resposta a algumas das exigências das recomendações das entidades reguladoras, como teremos a oportunidade de discutir na “discussão dos resultados”.

2.3 Modelo de Validação

2.3.1 Apresentação dos resultados

O modelo de validação sugerido compreende uma sequência de etapas que é apresentada esquematicamente na Ilustração 5 e através de cada uma delas, são descritos com detalhe suficiente alguns dos elementos que permitem descrever, fundamentar e validar de forma integrada os SI, segundo os requisitos das entidades de referência aplicáveis à IF.

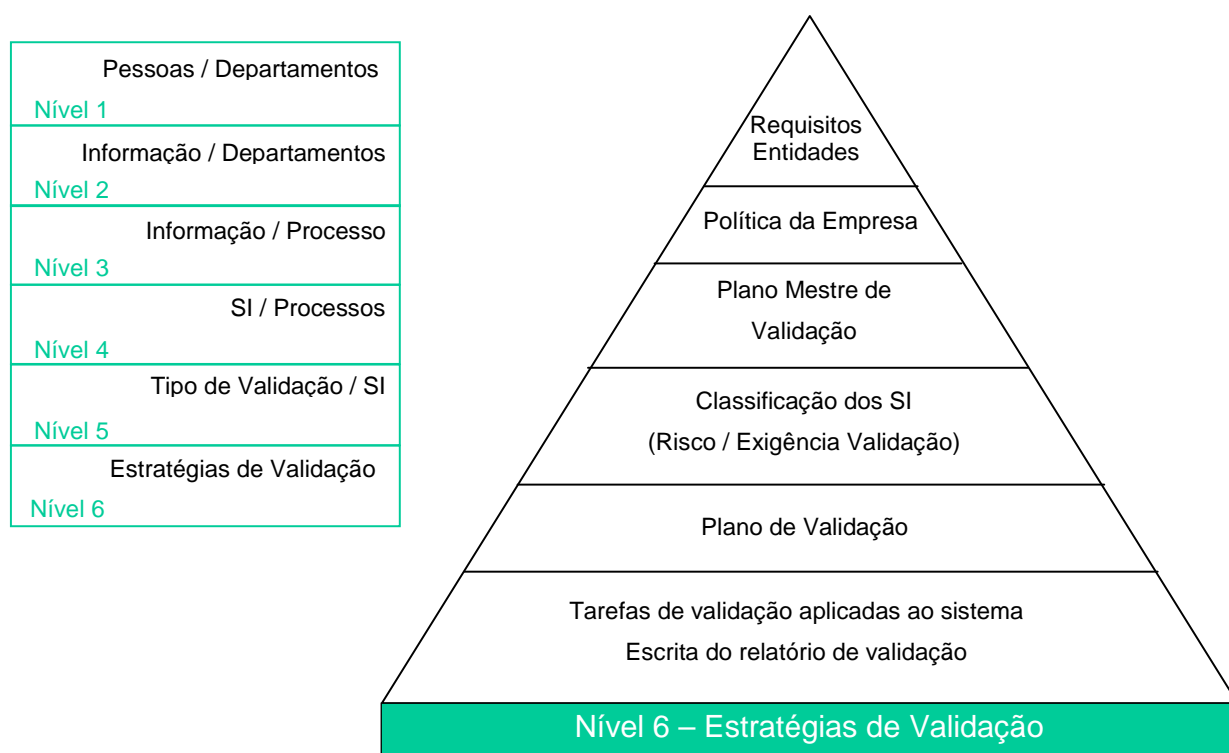


Ilustração 5 – Modelo de validação de SI proposto neste trabalho.

As primeiras cinco etapas ou níveis de detalhe culminam num sexto nível do modelo, descrito como “estratégias de validação”, onde são aprofundados recorrendo a uma pirâmide alguns dos elementos-chave a respeitar, para prosseguir com a validação de SI. A aplicação do modelo é feita de forma sequencial e os resultados da aplicação das ferramentas no nível (x) devem ser conhecidos, antes da aplicação do modelo ao próximo nível ($x+1$).

Definiu-se para cada um dos níveis um conjunto de objectivos e de ferramentas, passíveis de ser utilizadas para obter a informação desejada – Tabela 6.

Tabela 6 – Descrição dos objectivo e das ferramentas aplicáveis a cada nível do modelo de validação.

Nível	Objectivos	Ferramentas da qualidade sugeridas
Nível 1	<ul style="list-style-type: none"> Identificar as <u>peessoas</u> e quais os <u>departamentos</u> a que pertencem; Identificar actividades gerais; 	Organigrama; Tabelas;
Nível 2	<ul style="list-style-type: none"> Definir um objectivo de trabalho e identificar a informação trocada entre os <u>departamentos</u> (fluxos gerais de informação); Relacionar esta informação com a actividade das <u>peessoas</u>; 	Fluxogramas; Diagramas; Tabelas;
Nível 3	<ul style="list-style-type: none"> Identificar <u>processos</u> e a <u>informação</u> dentro de cada departamento; 	Fluxogramas; <i>Brainstorming</i> ; Causa-efeito
Nível 4	<ul style="list-style-type: none"> Identificar os <u>SI</u> envolvidos na troca, modificação, recolha da informação nas <u>etapas (processo)</u> identificadas; Acções das pessoas em cada processo; 	Fluxogramas; Tabelas;
Nível 5	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o <u>risco para a qualidade do produto</u> que apresenta cada <u>SI</u> e identificar <u>o tipo de validação</u>; Identificar SI envolvidos nos passos críticos; 	Comparação por pares; <i>Brainstorming</i> ; Causa-efeito;
Nível 6	<ul style="list-style-type: none"> Estratégias de validação adequadas aos requisitos das entidades de referência, à política da empresa e justificada pela análise anterior (cinco níveis) 	Comparação por pares; <i>Brainstorming</i> ; Causa-efeito;

As primeiras cinco etapas do modelo estão centradas na descrição dos fluxos de informação e de alguns elementos que poderão ter influência na gestão desta informação, podendo interferir na aquisição desta.

2.3.2 Requisitos de validação

A última etapa do modelo o sexto nível, merece especial atenção pois aqui são detalhadamente apresentados os requisitos de validação de SI, sugeridos pelas entidades de três continentes diferentes:

1. Na Europa, os documentos consultados compreendem duas publicações do código das BPF: EU (Cap. 4) [59] e EU (Anexo 11) [58] recentemente actualizadas e uma publicação da PIC/s [57] por ser uma organização que procura a uniformização de práticas e inspecções nos sistemas de Boas Práticas.
2. Apesar da antiguidade da publicação (2000), a publicação da Austrália [54] foi considerada pela simplicidade e clareza dos requisitos que apresenta.
3. Na América pela experiência e pelo testemunho histórico neste domínio, são analisadas as publicações dos EUA (FDA) [55] e do Canadá [56].

Toda a documentação foi analisada procurando identificar em cada documento, quais as acções que se relacionam com a validação de SI. Estes elementos são detalhadamente apresentados como palavras-chave / expressões com a referência do capítulo (ou referência ao parágrafo) em que aparecem citadas nas publicações originais.

Posteriormente e com base nas palavras-chave encontradas, foram identificadas as semelhanças entre outras publicações. Desta análise resultou a construção da Tabela 7 que compara as expectativas das entidades reguladoras face à validação dos SI, aplicados à IF e que servirá de base às estratégias de validação sugeridas.

Por simplicidade na apresentação e na discussão dos requisitos de validação descritos na Tabela 7, todos estes requisitos oficiais, foram divididos em três categorias: controlos de acesso, documentação e tarefas de validação.

Tabela 7 – Requisitos de validação de SI segundo as expectativas das entidades reguladoras.

Categoria	Documentos	Ano	Australia [54]	Canada [56]	FDA [55]	Guia PIC/S [57]	EU An. 11 [58]	EU Cap.4 [59]
			2000	2002	2002	2007	2008	2008
Controlos de Acesso	Requisitos detalhados							
	<i>Permissões detalhadas para ficheiros / aplicações</i>		638;	5.43;		10;	8.2;	4.1;
	<i>Perda de dados pessoais deve ser evitada</i>		641;					
	<i>Restrição de acessos por meios físicos ou electrónicos – (palavras-chave; métodos biométricos; chaves; cartões de acesso)</i>		638;	5.48;		13;	8.1;	4.9;
	<i>Audit trail – (identificação única dos trabalhadores + registo das alterações + data + hora + razão da alteração);</i>		638;	5.43; 5.47;		10;	10;	4.1; 4.9;
Documentação	<i>Procedimentos definidos para as alterações ao sistema, depois de ter sido adquirido (e.g hardware e software);</i>				4.7;		12;	
	<i>Dados guardados e verificados quanto à acessibilidade, leitura, recuperação das cópias de segurança, guardadas física e electronicamente</i>					13; 14;	14; 15;	4.9;
	<i>O fornecedor é responsável pela entrega; instalação; configuração, integração; manutenção e actividades de modificação (segundo contrato)</i>		627;				18;	0.1;
	<i>Registo das alterações – registo do procedimento, da análise e proposta da acção correctiva</i>			5.47; 5.46;	4.5;	16; 17;		
	<i>Documentar cada actividade (actualizações, correcção de erros, alterações, registo dos erros);</i>				5.2.7;		3.4; 3.3;	0.2;
	<i>Desenvolvimento, implementação e operação devem ser bem planeadas e documentadas</i>		631;		4.5;			
	<i>Descrições escritas detalhadas (requisitos + especificações + funções desejadas + relações + ligações + inputs/outputs + diagramas e esquemas)</i>					4;	4.1; 4.2;	
	<i>Verificações adicionais sobre a entrada de informação nos sistemas, se necessário</i>		637;	5.45;		6; 9;	6; 4.9;	
Tarefas de validação	<i>Planos de contingência se o pior acontecer - (sistema de substituição, acidente);</i>		636; 640;	5.48;			16;	
	<i>Condições físicas devem ser verificadas, pois factores externos podem interferir (T(°C), Hum(%));</i>					3;		
	<i>Falhas do sistema e erros de dados devem guardados, acompanhados e as acções tomadas em conformidade;</i>		624;				17;	
	<i>Inventário actualizado do sistema (local + propósito + categoria de risco + plano de validação);</i>						3.1; 4.1;	
	<i>Validação em paralelo (processo manual vs processo automatizado);</i>		629; 634;			7;	7;	
	<i>A validação compreende todas as fases do ciclo de vida do sistema (planeamento + especificações + programação + testes + desenho + validação + instalação e operação)</i>				4.4;	2;	3.2;	
	<i>Revisões periódicas – (funcionalidade actual + registo de erros + histórico das actualizações + fiabilidade + segurança + estado de validação)</i>						3.6;	
	<i>Fornecedores qualificados de software (políticas de qualidade + auditorias + documentação específica do desenvolvimento do processo)</i>		627;				5;	
	<i>Dados críticos devem ser protegidos contra modificação não autorizada (tempo limite para entrar no sistema; encriptação dos dados);</i>						8.3;	
	<i>A tomada de decisão com base na gestão de risco + complexidade do sistema + integridade dos dados</i>			5.40;	4.8;	2;	1.1, 8.4;	
	<i>Definir cada forma de documentação electrónica – (programas ligados; permissões; controlos)</i>							4.1;
	<i>Pessoas responsáveis pelas tarefas de validação devem ter conhecimento específico adaptado à tarefa</i>		628;			1;		
	<i>Cooperação entre equipas multidisciplinares</i>					1;	2.1;	

3 Discussão dos resultados

3.1 Requisitos de aplicabilidade do modelo em estudo

A introdução, o entendimento e a aplicação de qualquer metodologia no seio uma indústria está fortemente dependente do factor humano e o modelo de validação que se sugere não é excepção. Mostrou-se que muitas vezes, a grande dificuldade na aplicação destas metodologias de validação resulta de limitações no conhecimento que é necessário dominar e da tão aclamada resistência à mudança, tão característica do Ser Humano.

As metodologias de validação sugeridas neste trabalho dependem muito da informação e da eficiência da comunicação entre cada um dos elementos da empresa/departamento. Para facilitar a sua implementação sugerem-se alguns pressupostos:

- Em primeiro lugar presume-se que na IF onde se implementa o modelo de validação são cumpridos e respeitados: o código das BPF, os requisitos da norma ISO 9001:2008 e, o sistema de qualidade está correctamente implementado.
- Em segundo lugar, considera-se que cada colaborador na instituição tem formação específica na área da qualidade, o que lhes permite dominar os princípios da qualidade e reconhecer e identificar quais as expectativas dos seus clientes, respondendo-lhes convenientemente;
- Em terceiro lugar, cada um dos colaboradores entende a validação como uma ferramenta da qualidade que sendo integrada nos seus procedimentos e metodologias, oferece vantagens competitivas como o controlo ou o aprofundamento do conhecimento sobre os processos;
- Finalmente, o modelo de validação não é aplicado isoladamente mas sim como parte integrante de um sistema, que procura a melhoria contínua na qualidade dos seus processos.

3.2 Discussão do “modelo de validação”

Atendendo à definição de um SI proposta com capítulo introdutório [66] e sublinhando a importância da informação ser clara no seio da IF [35], pela aplicação dos princípios da qualidade, da gestão do risco e em concordância com as BPF sugere-se a apresentação do “modelo” de validação de SI aplicável à IF.

A descrição do modelo implica o estudo aprofundado da relação das pessoas, dos processos onde se acredita que possa residir o real potencial para a mudança desejada e que permitirá a integração do modelo de validação com as correntes tendências da IF.

3.2.1 Nível 1 – Pessoas / Departamentos

As pessoas são fundamentais em qualquer sistema de qualidade e resultado das suas acções no seio das instituições, surge a responsabilidade pela correcta troca de informação no seio da IF. Este facto é corroborado pela norma ISO 9001:2008 e pelas BPF que estipulam que no seio da instituição certificada para a qualidade a informação, deve ser correctamente transmitida [35]. As organizações com sucesso entendem a necessidade de ter sistemas de informação cada vez mais rápidos e fiáveis, mas que garantam igualmente uma eficiente troca e gestão da informação [68].

Prosseguindo com o objectivo de validar os SI aplicáveis à IF, pela proposta de um modelo de implementação de estratégias válidas e integradas, é importante descrever e pormenorizar que tipo de informação é esta e em que medida, se encontra relacionada com as pessoas, o elemento chave de qualquer sistema de qualidade.

À semelhança do que acontece noutros domínios da actividade humana, a actividade da IF é regida de fluxos de informação. No domínio das suas competências, a IF ao criar um fluxo de informação, responde a expectativas dos seus clientes internos (colaboradores, administradores, entre outros) e externos (os clientes, os reguladores, entre outros).

Um desses fluxos pode ser iniciado como resultado de uma notícia, que é completamente alheia à estrutura interna da indústria, mas que tem efeitos na actividade da mesma – a “quebra de stocks” de um dos distribuidores, que é cliente assíduo da IF. Naturalmente e com os meios que tem à sua disposição, o distribuidor comunicará aos responsáveis da IF a necessidade de adquirir mais um lote de comprimidos, que está em falta (expectativa externa). A IF que procurará dar uma resposta ao distribuidor, fruto da sua estrutura e do modo como está organizada, transformará a expectativa de um cliente externo, num conjunto de necessidades internas às quais deve responder com “qualidade”. Em seguida,

descreve-se a informação que caracteriza a resposta que a IF dá simultaneamente aos seus clientes internos e aos seus externos.

A primeira etapa do modelo de validação (nível 1) recorre a um organigrama [69] que ilustra a estrutura geral da IF e através do qual, é possível relacionar as pessoas (principais responsáveis pela troca de informação), com os seus locais de trabalho (departamentos), caracterizados por diferentes instalações, por equipamentos diferenciados e pela natureza das tarefas que aí se realizam – Ilustração 6.

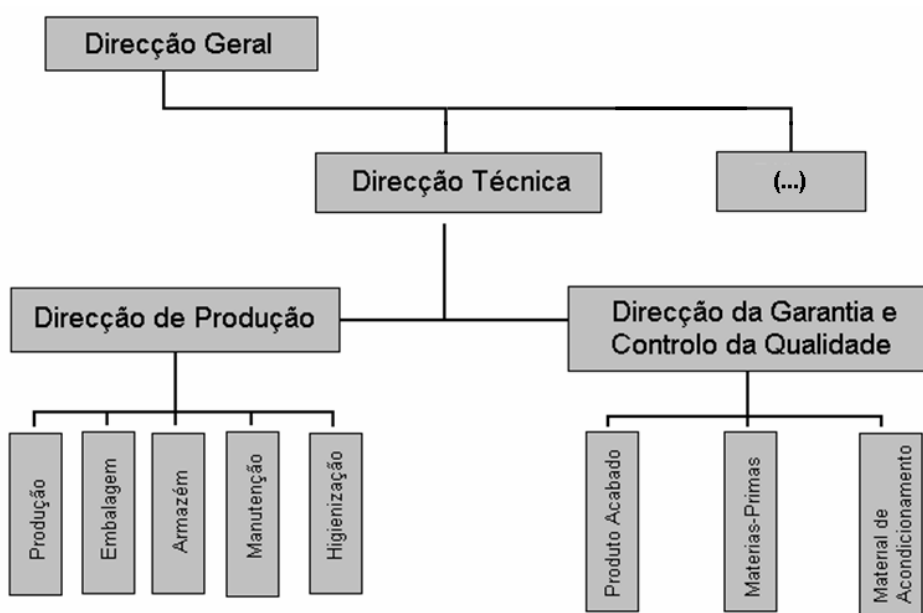


Ilustração 6 – Organigrama de uma indústria farmacêutica típica.

O primeiro aspecto interessante a registar é que a expectativa externa a que se responde (quebra de stocks), motiva a aquisição de um lote de comprimidos pelo distribuidor e provoca na IF, uma resposta naturalmente diferenciada em cada um dos departamentos.

- O que implicará esta necessidade na actividade geral da IF?
- Que departamentos estão envolvidos na resposta dada?
- Que tipo de informação é trocada e registada em cada um dos departamentos?
- Quem é responsável em cada departamento, por essa resposta?

Uma vez que a validação de SI envolverá a informação resultante da actividade das pessoas com responsabilidades no seio da IF, estas responsabilidades gerais são consideradas no do modelo de validação – Tabela 8. Os elementos apresentados nesta tabela não pretendem ser exaustivos, mas tentam ilustrar como as acções das pessoas na instituição são importantes, em resposta a uma expectativa criada.

Tabela 8 – Departamentos da IF e algumas das responsabilidades dos seus dirigentes e colaboradores.

Pessoa	#	Departamento	#	Responsabilidades Gerais
A	1	Direcção Geral	i	Definir a política da empresa
			ii	Contratar pessoal
			iii	Aprovar investimentos
B	2	Direcção Técnica	i	Aprovar / Rejeitar a libertação de lotes
			ii	Definir ordens de Produção
C	3	Dir. Garantia da Qualidade	i	Submeter as Autorizações de Introdução no Mercado às entidades reguladoras;
			ii	Gerir o sistema de qualidade e toda a documentação relacionada;
D	4	Dir. Controlo da Qualidade	i	Planificar os trabalhos no Controlo de Qualidade;
			ii	Garantir o bom funcionamento dos laboratórios;
	5	Produto Acabado	i	Analisar matérias – primas produto acabado / semi-acabado;
			ii	Validar processos de fabrico;
	6	Matérias-Primas	i	Recolha / amostragem de matérias – primas;
			ii	Analisar matérias – primas;
	7	Material de Acondicionamento	i	Analisar material de acondicionamento;
			ii	Recolha / amostragem de matérias – primas;
E	8	Direcção da Produção	i	Planifica trabalhos da produção e outros departamentos
	9	Produção	i	Produzir as formas farmacêuticas
	10	Armazém	i	Garantir a existência de matérias-primas em quantidade suficiente; Armazena em condições apropriadas (material de acondicionamento, matérias-primas e produto acabado);
	11	Manutenção	i	Testa e verifica a condição dos equipamentos e instalações fabris
	12	Higienização	i	Limpeza de todas as instalações
	13		i	Lavar o material de laboratório
	14	Embalagem	i	Embalar produto acabado

3.2.2 Nível 2 – Fluxos Informação / Departamentos

Após a definição das responsabilidades gerais dos colaboradores e da estrutura da empresa é importante clarificar a relação, entre cada um dos departamentos com aquele que se considera ser o “fluxo geral de informação”. Este fluxo de informação pode ser definido como a resposta que a instituição dá ao objectivo geral.

A IF responde a este desígnio, produzindo o lote de comprimidos que está em falta e cada departamento dará uma resposta individualizada, que depende das suas competências, da natureza das acções de cada um dos colaboradores (i, ii, iii, iv, v) e das relações com os outros departamentos (1, 2, 3, 4, 5) – Ilustração 7.

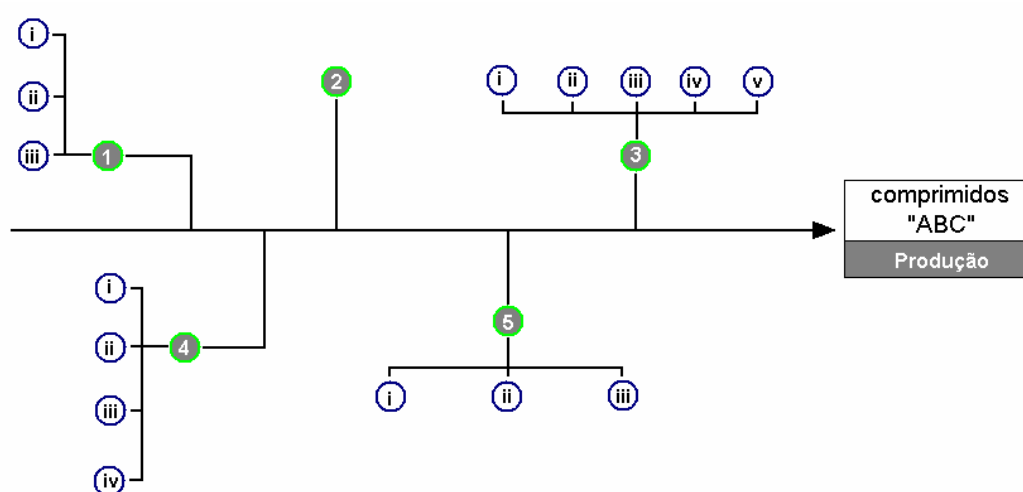


Ilustração 7 – Diagrama causa – efeito que ilustra um fluxo geral da “informação geral”, característico de um processo.

Naturalmente, associa-se a manufactura de um lote de comprimidos ao departamento da produção, mas deve sublinhar-se que as acções no departamento de produção estão dependentes das acções características de outros departamentos, tais como:

1. A existência de recursos financeiros para adquirir as matérias-primas e equipamentos apropriados à produção – direcção geral;
2. Os procedimentos referentes à produção, correctamente redigidos e implementados – garantia da qualidade;
3. A realização dos ensaios físico-químicos apropriados às matérias-primas e materiais necessários ao fabrico – controlo de qualidade;
4. A limpeza dos equipamentos e do material a utilizar pelos colaboradores da produção deve ser assegurada – higienização;
5. O correcto funcionamento dos equipamentos usados na produção – manutenção;
6. O planeamento do processo de fabrico – direcção técnica;

Relacionando as competências gerais de cada departamento, à luz de um propósito bem definido como a produção de comprimidos, é possível definir os fluxos de informação que implicam uma sequência de ações que por sua vez, são dependentes da cooperação de todos os departamentos e colaboradores intervenientes no processo de produção.

Importa ainda salientar que determinado tipo de tarefas requerem treino e formação específica, ao qual a IF deve responder apostando na formação dos seus recursos humanos, requisito contemplado na ISO 9001:2008 e nas boas práticas de fabrico.

3.2.3 Nível 3 – Fluxos Informação / Processos

No terceiro nível deste modelo e após terem sido analisadas, algumas das relações de cooperação entre os diferentes departamentos, estuda-se o contributo que cada departamento dá para o “fluxo geral de informação”. Analisar-se o tipo de informação necessária para responder ao propósito geral que se traduzirá, num conjunto de processos característicos de cada departamento e da responsabilidade dos seus colaboradores.

Presume-se que se cada departamento tem um contributo para o fluxo geral da informação, então será possível descrever a informação com que este responderá ao propósito geral. Assim, considera-se que a produção de um lote de comprimidos solicitada por uma expectativa externa do cliente, é um processo que decorre maioritariamente no departamento da produção e é o resultado de um conjunto de actividades características deste departamento conhecidas por o “processo de fabrico” – Ilustração 8.

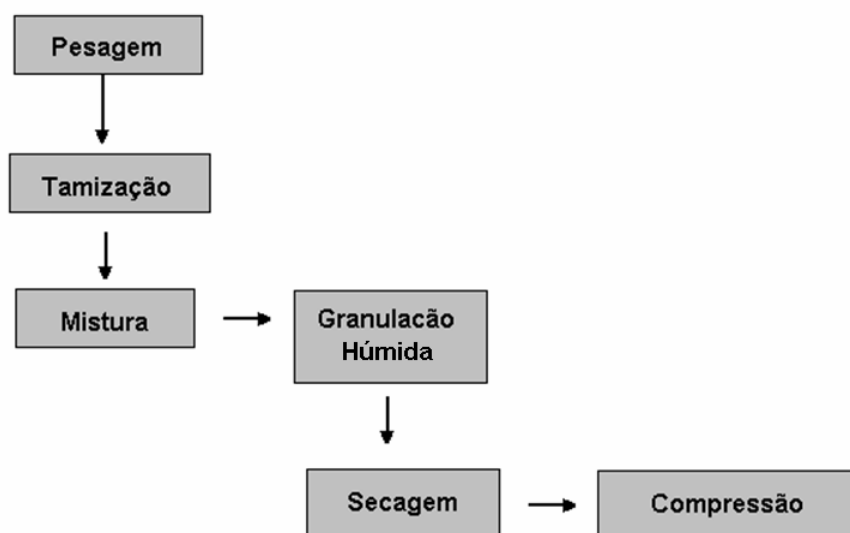


Ilustração 8 – Exemplo do processo de fabrico dos comprimidos, por via húmida, com o detalhe de cada uma das etapas.

É conveniente registar a diferença entre um fluxo de materiais e um fluxo de informação. Num fluxo de material como matérias-primas em processamento, é fácil controlar e avaliar a transformação de matérias-primas em produto acabado, pois é possível visualizar e documentar por exemplo o estado físico da mistura, a sua cor, o grau de humidade entre outras características importantes. Porém o mesmo raciocínio não é válido, para um fluxo de informação especialmente quando esta veiculada electronicamente.

A aplicação do terceiro nível recorre a uma tabela em que se definem, para cada etapa do processo de fabrico, os requisitos necessários (*inputs*) e quais os resultados esperados (*outputs*) numa tentativa de identificar a informação característica do processo de fabrico (Tabela 9).

O conhecimento de alguns dos elementos relacionados com o processo, são elementos úteis na terceira etapa do modelo de validação que importa considerar; exemplos disso são:

1. Os dados sobre as matérias-primas (tipo de matérias-primas, propriedades físico-químicas, estado de aprovação, e.g.);
2. Os elementos característicos dos próprios equipamentos (identificação, parâmetros de funcionamento, limitações, e.g.) ou
3. O contributo dos colaboradores no departamento da produção esclarecendo aspectos sobre a sua metodologia de trabalho;

Tabela 9 – Informação sobre os *inputs* e os *outputs* no processo de fabrico de comprimidos estudado.

<i>Input</i>	<i>Processo (Etapa → Etapa)</i>	<i>Output</i>
Que matérias-primas pesar Quais as quantidades necessárias Que balança Estado de aprovação (...)	Pesagem	Identificação das matérias-primas e das suas massas; (...)
Velocidade e tempo da tamização Estado de higienização Tamiz (...)	Tamização	Número do tamiz Velocidade de tamização (...)
Misturador Velocidade de agitação Tempo de agitação (...)	Mistura	Tempo de mistura; Velocidade do misturador; (...)
Granulador Tipo, o tempo, líquido de granulação (...)	Granulação	Tipo granulação; Tempo de granulação; (...)
Estufa Tempo de secagem Percentagem de água desejada (...)	Secagem	A humidade (% água) final Massa final do granulado (...)
Máquina de compressão Parâmetros da compressão (...)	Compressão	Comprimidos com determinadas especificações (peso, diâmetro, espessura) (...)

A coluna dos *inputs* apresenta algumas das condições que devem ser satisfeitas, antes de se iniciar cada uma das etapas do processo de fabrico. Por exemplo, antes do operador iniciar a pesagem deve perguntar-se:

- Que matéria-prima é necessário pesar?
- Que quantidades serão necessárias?
- Que balança utilizar?

Na coluna dos *outputs* são apresentadas algumas das informações que caracterizam o resultado esperado dessas etapas, como: a massa de matéria-prima que resulta da pesagem; o número do tamiz que usado na etapa da tamização; a velocidade do misturador na etapa da mistura entre outras características do lote, entre outras.

Todas estas informações tomadas em conjunto melhoram o entendimento do processo de fabrico de comprimidos, fundamentando dados experimentais que são característicos de cada etapa do processo. O mesmo raciocínio pode ser aplicado a qualquer um dos outros departamentos independentemente dos processos envolvidos, pela aplicação das mesmas ferramentas que se sugerem.

De acordo com os princípios da qualidade [70] e as BPF, qualquer método ou equipamento aplicável na IF deve produzir um resultado reprodutível de forma sistemática. Os SI não são excepção e a importância que os fluxos de informação assumem é crescente, pois cada vez mais a evolução tecnológica tem permitido a existência de processos dependentes exclusivamente da troca electrónica de informação.

Por isso, a fundamentação de um modelo de validação de SI deve apostar no detalhe do processo e da informação. Aí reside a essência do conhecimento que tem faltado à sociedade actual e tem justificado, em parte, a inexistência de medidas concretas e integradas que garantam a fiabilidade destes sistemas.

3.2.4 Nível 4 – SI / Processos

Após a descrição da informação que resulta de cada uma das etapas do processo de fabrico (Tabela 9), prossegue-se com a identificação de quais os SI responsáveis por modificarem, guardarem ou transmitirem os dados do processo de fabrico ou outra informação pertinente. O número e a complexidade dos SI existentes num departamento da produção é variável, mas a sua utilidade deve sempre ser justificada à luz da natureza do próprio processo.

Na óptica da validação, acredito que o conhecimento do método de execução é talvez o factor mais importante, porque é o único que pode justificar verdadeiramente o enquadramento de novos SI. É contudo razoável admitir alguma variabilidade na escolha dos SI, que pode ser justificada por factores como:

1. O aparecimento de tecnologia mais recente;
2. O orçamento disponível para novas tecnologias;
3. A formação específica / conhecimento profissionais (operadores);
4. As novas exigências regulamentares,
5. As propriedades físico-químicas de uma nova matéria-prima;
6. Análise de risco;
7. Falência técnica do *software* e/ou *hardware*;
8. Falhas na compatibilidade dos sistemas;

As acções envolvidas na primeira etapa do processo de fabrico (Ilustração 8) são apresentadas na Tabela 10, que ilustra igualmente quais os SI potencialmente envolvidos apenas nesta etapa, mas que podem ter relações com outras.

Tabela 10 – Relação das acções da etapa da “pesagem”, com os SI intervenientes no processo de fabrico.

Ref_Acção	Acções	Operador	Balança	Computador	Controlador (P;T;H)
1.1	Definir qual a matéria-prima a pesar	•		•	
1.2	Pesar a quantidade definida	•			
1.3	Colocar “a massa” no prato da balança	•			
1.4	Determinar “a massa”		•		
1.5	Registar “a massa”		•		
1.6	Guardar os dados			•	
1.7	Limpeza dos resíduos e material	•			
1.8	Condições ambientais (Sala)				•

Ao considerar-se a análise do processo etapa a etapa e centrado nas acções das pessoas responsáveis pelas tarefas, é possível identificar quais os SI solicitados e eventualmente existentes. Assim, verifica-se que o “operador” é um elemento fulcral na correcta implementação de qualquer tarefa, pois ele é o responsável por tomar decisões críticas que envolvem: a identificação da matéria-prima necessária (1.1); o conhecimento sobre a quantidade de matéria-prima desejada (1.2); a interacção com os equipamentos, sua funcionalidade e operação (1.3) assim como a verificação do estado de limpeza do material utilizado (1.7).

A balança é um SI indispensável na etapa da pesagem, pois apenas se estiver a funcionar em perfeitas condições será possível determinar a massa das matérias-primas desejadas (1.4) ou o registo desse valor numérico em suporte físico ou electrónico (1.5).

O computador pela versatilidade que apresenta é um elemento SI que entre outras permite: o armazenamento de dados como a massa de matérias-primas determinada (1.6) e pode eventualmente, partilhar em tempo real esses registos com outros departamentos; a apresentação de algumas instruções úteis tais como: o tipo de equipamento a utilizar, o controlo da balança, a apresentação das instruções de trabalho ou até permitir a introdução de dados de controlo em processo. A sensibilidade de algumas matérias-primas a pequenas variações da pressão (P), temperatura (T) e humidade (H) torna o controlador (P;T;H) um SI com potencial impacto na qualidade do produto final (1.8) e por essa razão se considera neste exercício.

Naturalmente, quanto mais profundo for o conhecimento sobre o método com que cada operador executa as suas tarefas e quanto maior for a clareza da informação obtida, no decurso de cada uma das etapas do modelo de validação, mais detalhado serão os dados obtidos nesta etapa. Saliencia-se ainda que todos os processos de produção no seio desta indústria devem ser regidos pelas BPF onde se definem as metodologias, o equipamento, as instalações e as condições mínimas exigidas à produção medicamentos, à luz do actual conhecimento técnico-científico [70].

O nível quatro permitiu identificar os SI que dinamizam a informação, na etapa da pesagem do processo de fabrico de comprimidos – “o operador”; “a balança”; “o computador (PC)” e “o controlador (P, T, H)” e com a excepção do “operador”, na próxima etapa do modelo de validação propor-se-á um critério para definir o tipo de validação e a prioridade na aplicação das estratégias exigido à validação dos SI considerados.

3.2.5 Nível 5 – Tipo Validação / SI

No estudo do processo de fabrico de comprimidos por via húmida considerado, a aplicação das primeiras etapas do modelo de validação resultou na identificação de relações importantes, que mostraram como os SI são parte integrante do processo. Por simplicidade, considerou-se apenas uma etapa do processo (pesagem) e nesta etapa, com a excepção das pessoas, foram identificados três SI diferentes com influência na qualidade das acções realizadas pelas pessoas.

Este indicador mostra como o tipo e a funcionalidade do SI pode ter influência directa no resultado final de uma etapa crítica do processo de fabrico (pesagem) e por isso se justifica, que estes devam ser considerados como prioritários nas medidas de validação que são necessárias implementar, para garantir a qualidade do produto final (o lote de comprimidos).

O critério de eleição que determina o esforço e o tipo estratégias de validação a realizar são os princípios da gestão de risco, em especial a aplicação de um procedimento bem definido – a análise de risco. Através desta metodologia consegue-se identificar as potenciais causas que motivam a ocorrência de falhas nas tarefas.

Voltando ao exemplo de aplicação importa saber em que medida podem os SI identificados afectar o processo de fabrico. A aplicação da análise de risco à validação dos SI implica que se conheçam em pormenor o processo e os SI envolvidos, mas conta igualmente com contributos resultantes:

- Da experiência quotidiana dos profissionais envolvidos;
- O histórico de eventos não desejados associados ao processo;
- O conhecimento detalhado das limitações dos SI, das etapas, dos recursos envolvidos no processo;

A aplicação das ferramentas da qualidade sugeridas como os diagramas de causa-efeito e as actividades de *brainstorming* podem ser muito úteis na identificação das causas. Posteriormente é fundamental classificarem-se essas causas, atendendo a dois critérios: a “probabilidade” de determinada causa acontecer e o “impacto” que essa ocorrência terá na qualidade do processo considerado. Na Tabela 11 são enumeradas algumas das causas identificadas e a sua classificação, segundo os indicadores descritos são descritas na Tabela 10.

A análise efectuada revelou que a primeira falha, está relacionada com a “definição da matéria-prima a pesar” (1.1) envolve o computador, no sentido em que a informação veiculada por este SI pode estar errada, por um erro humano a cargo da pessoa responsável pela introdução dos dados no computador, o que compromete a qualidade do produto e a

integridade do processo. A segunda falha identificada na “pesagem da quantidade (de matéria-prima)” (1.4) está dependente da “balança” por várias razões pois esta pode: não ser a mais apropriada para o tipo e quantidade de matéria-prima a pesar; não ter sido calibrada, tarada ou limpa convenientemente; ou ainda poderá não estar instalada num local apropriado. Já as acções “registo da massa” (1.5) e “guardar os dados” (1.6) podem apresentar limitações motivadas pela balança e/ou pelo computador pois o suporte físico utilizando o papel térmico no registador da balança pode não garantir um registo duradouro e poder-se-ão observar incompatibilidades nas conexões entre a balança/registadora ou balança/computador associadas a ligações por cabo, ao *software* ou ao *hardware* que se encontrem desactualizados. Finalmente observa-se que uma potencial falha na energia eléctrica pode invalidar a aquisição dos dados do processo comprometendo a acção “guardar dados” e pode ter um efeito semelhante na acção do controlador de (P, T, H).

O resumo de algumas das causas descritas é apresentado na Tabela 11, onde se indicados a classificação quanto à probabilidade e impacto das causas identificadas.

Tabela 11 – Análise de risco ao processo “produção de um lote de comprimidos ABC” – etapa da “pesagem”.

Ref. Acção (ver Tabela 10)	Causa	Descrição das causas	Probabilidade	Impacto
1.1.	a	Rotulagem errada do recipiente	1	3
1.1.	b	Falha do SI que não actualiza dados recentes	2	2
1.1.	c	Informação errada no computador	1	3
1.1.	d	Não saber interpretar a informação	1	3
1.4.	a	Balança não calibrada	2	3
1.4.	b	Não se tarou a balança	2	3
1.4.	c	Matéria-prima requer cuidados especiais	2	3
1.4.	d	Balança não ajustada à massa que determina	1	3
1.4.	e	Condições sala pesagem impróprias	1	3
1.4.	f	Falha na energia	1	3
1.5.	a	Não se deu essa instrução à balança	1	2
1.5.	b	Falta de papel no registador	1	2
1.5.	c	Falha na energia	2	2
1.6.	a	Espaço no disco insuficiente	1	2
1.6.	b	Falha na energia	1	3
1.6.	c	Falha software balança	2	3
1.6.	d	Falhas balança/impressora ou balança	2	2
1.8.	a	Falha na energia	1	3

A selecção do tipo de validação a realizar segue os critérios definidos no capítulo introdutório (Tabela 3), mas o tipo de SI por onde se começará a aplicação das estratégias de validação (nível 6) dependerá da análise de risco realizada. A “matriz de risco” é outra ferramenta gráfica que permite de forma expedita estabelecer a prioridade na aplicação, baseada na classificação atribuída aos indicadores probabilidade e impacto presente na Tabela 11. Os resultados da matriz de risco (Tabela 12) mostram várias combinações de probabilidade

/ impacto para cada uma das causas descritas e dependendo da sua localização nesta matriz, três acções podem ser tomadas:

1. Aceitar os riscos como parte do processo quando é muito dispendioso modificar todo o processo;
2. Minimizar os riscos que envolve o processo, pela aplicação de recursos limitados;
3. Quando os riscos são inaceitáveis como acontece quando a saúde e o bem-estar das pessoas são colocados em causa, a eliminação dos riscos associados ao processo é a única estratégia válida;

Tabela 12 – Matriz de risco associada à etapa “pesagem das matérias-primas”.

		Probabilidade		
		1	2	3
Impacto	1	-	-	-
	2	(1.5.a); (1.5.b); (1.6.a)	(1.1.b); (1.5.c); (1.6.d)	-
	3	(1.1.a); (1.1.c); (1.1.d); (1.4.d); (1.4.e); (1.4.f); (1.6.b); (1.8.a)	(1.4.a); (1.4.b); (1.4.c); (1.6.c)	-

1 – Baixo; 2 – Moderado; 3 – Elevado;

Importa sublinhar que todas as causas identificadas resultam da análise às acções das pessoas, no decurso da sua actividade profissional e o exercício realizado, ilustra mais uma vez a importância do conhecimento sobre o processo, que deve ser fomentado em cada instituição e partilhado pelos seus colaboradores. Prosseguindo, verificou-se que da análise efectuada (Tabela 12) não foram identificados riscos com elevada probabilidade de ocorrência, o que pode significar uma de duas realidades:

- Ou o processo está controlado convenientemente e a instituição criou os mecanismos / metodologias de trabalho apropriadas minimamente exigidas, ou então;
- Apesar de identificar algumas das causas com impacto/probabilidade a instituição ainda não dispõe de dados que lhe permitam ter outra apreciação sobre o seu processo que pretende validar;

A cada instante e dentro de cada instituição, o conhecimento sobre um dado processo é limitado, independentemente da qualidade das ferramentas aplicadas ao seu estudo. Presentemente, da análise preliminar à etapa da pesagem no processo de fabrico de comprimidos à luz do presente conhecimento, nada podemos inferir sobre a ocorrência de novas falhas ou mesmo quanto à inexistência de outros factores críticos que possam afectar o processo num futuro próximo de modo crítico. Por esta razão, habitualmente se sustenta que a validação é um processo contínuo e pode estabelecer as bases para a melhoria contínua dos processos.

Com base nas causas identificadas (Tabela 11), os resultados da análise de risco evidenciam a existência de potenciais falhas no processo de fabrico, com impacto elevado (3) e probabilidade moderada (2) que se relacionam com o uso da balança. Por esta razão, se justificam estratégias de validação prioritárias para a balança, num primeiro momento; da mesma forma e por o computador representar o exemplo de um SI por excelência, o mesmo raciocínio é válido e sugerir-se-ão igualmente estratégias de validação válidas.

Na última etapa do modelo de validação explorar-se-ão possíveis estratégias de validação que sustentadas no modelo sugerido: sejam enquadradas no sistema de qualidade em vigor; cumpram o código das boas práticas de fabrico; e permitam ainda, responder aos requisitos de validação de SI sugeridos pelas autoridades reguladoras (Tabela 7).

3.2.6 Nível 6 – Estratégias de Validação

3.2.6.1 Requisitos das entidades reguladoras

A temática da validação de SI e a tentativa de criar metodologias distintas para o conseguir, têm sido reportadas na literatura [71,72]. Porém, apesar destes esforços, os métodos sugeridos têm falhado na integração com os princípios da qualidade como provam algumas *warning letters* emitidas pela FDA, que sistematicamente apontam não conformidades em procedimentos e falhas na aplicação destes princípios nas mais diversas metodologias [73, 74, 75]

Nesta secção é discutida em detalhe, a importância que as recomendações oficiais de validação de SI sugeridas pelas entidades reguladoras, têm na dinâmica das IF. Actualmente, o desafio não reside mais em fazer cumprir apenas os requisitos de validação mas implica também, a integração e adaptação destes, às actuais políticas de qualidade e as BPF que regem toda a actividade no seio da IF. O cumprimento destes requisitos de validação depende da intervenção das pessoas que dinamizem todo o processo de validação e, este facto justifica ainda, porque a maioria dos requisitos de validação sugeridos, estão relacionadas não com os SI mas antes, com formas de regular o modo como as pessoas que interagem enquanto utilizadores desses SI.

Um dos resultados principais deste trabalho de pesquisa é apresentado na Tabela 7, onde se descrevem em pormenor algumas das medidas, indicações ou meras sugestões que as entidades de reguladoras consideram apropriadas para validar os SI no seio da IF. Nesta tabela encontram-se os requisitos divididos em três categorias diferentes: “o controlo de acessos”, a “documentação” e “as actividades de validação”.

O primeiro conjunto de requisitos apresentado é o “controlo dos acessos” e aqui são sublinhados, os requisitos directamente relacionados com a intervenção humana no próprio SI como a identificação única dos trabalhadores; do registo das alterações realizadas; da data; da hora; da razão das modificações produzidas; a descrição de permissões detalhadas para ficheiros ou ainda, a indicação de quais as aplicações informáticas utilizadas.

Em segundo lugar é descrita “documentação” que deve ser adaptada ao conjunto SI/processo. As entidades de referência sugerem exemplos de “documentação” que entendem apropriada e sustenta as intervenções no SI como as actualizações, a correcção de erros ou meras alterações operados no sistema; sugere-se o uso de diagramas, de esquemas que tornem claras as relações entre SI; de descrições e procedimentos claros para efectuar modificações ao SI; a descrição das especificações ou ainda a indicação das funções desejadas e dos resultados esperados.

Um aspecto determinante a notar é que as recomendações das entidades reguladoras são apenas sugestões, do que se considera ser apropriado mas existe a liberdade, por parte da indústria de escolher qual a forma que entende apropriada para validar os seus SI, ao contrário das imposições legais citadas pelas BPF que implicam uma resposta concordante com o exigido.

A última categoria dos requisitos são as “tarefas de validação” que podem ser muito diversificadas e dependerão sempre da estrutura da empresa, do sistema de documentação adoptado, da tecnologia existente ou mesmo das particularidades do próprio sistema de qualidade. A existência de planos de contingência; de inventários actualizados dos sistemas (localização, propósito do sistema, categoria de risco); de revisões periódicas ao sistema; tomadas de decisão baseadas nos princípios da análise de risco, na complexidade do sistema e na integridade dos dados; a indicação das pessoas responsáveis pelas tarefas e a cooperação entre as equipas multidisciplinares descrevem algumas das actividades de validação.

É claro que pela consulta da Tabela 7 e pela natureza dos requisitos que se sugerem, existe a liberdade na tomada de decisões quanto às estratégias de validação a aplicar, desde que sejam bem fundamentadas e se respeitem as actuais práticas e exigências legais, actualmente em vigor. As práticas de validação actualmente em vigor na IF têm apostado sistematicamente nas mesmas metodologias que recorrem aos conceitos de “IQ/PQ/OQ” [29, 38, 40] e a aplicação continuada das mesmas não têm garantido a continuidade dos bons resultados que eventualmente terão mostrado no seu início.

Alguns dos elementos que ajudam a entender porque é tão difícil garantir a boa utilização e validação dos SI no seio da IF, prendem-se com:

1. A modernização rápida das TI, a modificação de práticas e a própria agressividade do mercado que induz os responsáveis a adquirirem a tecnologia que é mais recente, sem uma justificação clara e um critério bem definido que justifique essa alteração e a adequação da mesma à realidade actual.
2. O isolamento dos SI por departamentos é outra ameaça que pode desvirtuar as actividades de validação, contribuindo para a ideia de que a validação é um processo independente e pode ser aplicada isoladamente a um SI, sem ter em consideração as relações deste com: os restantes SI; com os departamentos; com as pessoas, acções realizadas e objectivos claramente definidos;
3. A ausência de questões claras e de espírito crítico sobre o que efectivamente é necessário, para garantir a correcta validação de um processo que depende de SI;

4. Este elemento revela ainda uma falha no cariz da formação dos profissionais responsáveis pela actual implementação destas práticas de validação na IF, que desconhecem muitas vezes os princípios básicos da qualidade.

Mais do que assinalar quais os requisitos de validação e estudar exaustivamente os documentos oficiais que se recomendam, a IF deve esforçar-se por entender verdadeiramente os seus processos, as suas relações, a sua variabilidade e deste conhecimento devem resultar as estratégias de validação adequadas aos processos que envolvem os SI.

É frequentemente aceite que o correcto enquadramento das tarefas de validação resulta da elaboração de documentos e do cumprimento de alguns critérios por eles definidos; contudo esta ideia enraizada pode ser enganadora, na medida em que com a adopção dos mesmos documentos característicos da validação como o plano mestre de validação, os planos de validação ou mesmo os relatório final de validação, não se conseguiu uma concordância entre as metodologias de validação e o sistema de qualidade implementado. O modelo de validação sugere que a essência da validação reside no entendimento do processo, através de ferramentas de qualidade simples que contribuirá entre outras, para a melhoria da documentação existente.

3.2.6.2 O Plano Mestre de Validação / Plano de Validação / Relatório de Validação

O “plano mestre de validação” (VMP) é o exemplo claro de um documento geral que orienta as tarefas da validação no seio da IF, as enquadra na política da empresa e tem um cariz semelhante ao do próprio “manual da qualidade” [76-79] O modelo de validação apresentado através das ferramentas de que dispõe, pode oferecer algumas vantagens na melhoria da documentação existente como ilustrado na Ilustração 9.

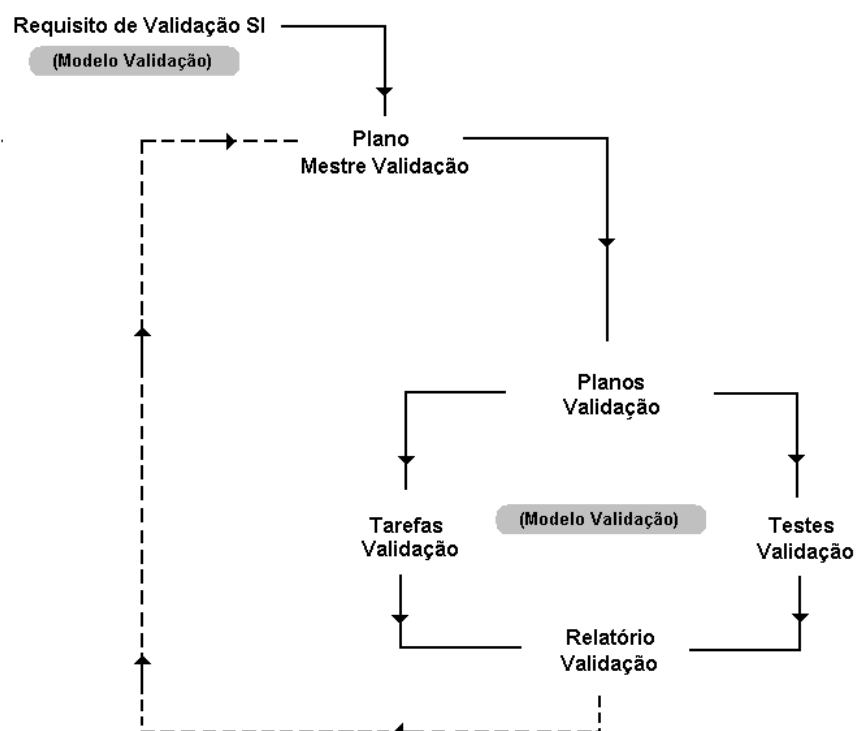


Ilustração 9 – Potencial impacto do modelo de validação em algumas das metodologias de validação – criação de documentação suporte.

Pela aplicação do modelo é possível descrever elementos como o número e quais os SI utilizados no processo; a sua relevância e relações com outros SI; a descrição das responsabilidades, das tarefas e das competências dos profissionais envolvidos, informação essa que resulta da aplicação das etapas anteriormente sugeridas.

A documentação criada é um dos indicadores actualmente considerados para estabelecer a prova de que determinado sistema cumpre com o especificado, lembrando a definição de validação [4641].

A clareza da informação que esta documentação veicula e a aceitação da mesma pelas pessoas, caracterizam dois aspectos da mesma realidade – a resposta às expectativas. Em primeiro lugar, a documentação aos olhos das entidades reguladoras resume a prova de que determinada IF está em conformidade com os elementos que submete à apreciação das mesmas entidades como por exemplo: quando os procedimentos do sistema de qualidade são avaliados e apreciados à luz dos elementos que constam no manual da qualidade, que serve de base à auditoria dos sistemas de qualidade. Em segundo lugar, após a criação de nova documentação é determinante que esta seja aceite pelos colaboradores do departamento ou instituição, porque só assim se promove a mudança com a implementação de novas práticas que contribuem para a melhoria contínua dos processos. A melhoria de elementos como a comunicação interna e novos processos de troca de informação entre departamentos e pessoas são dois elementos muito dependentes de documentação clara.

O modelo tal como é apresentado pode ser útil para a IF, porque assegura o enquadramento e a transposição de algumas das recomendações de validação, actualmente aceites pela comunidade internacional válidas para realidade da IF. Mostrou-se que a aplicação do modelo e das ferramentas que se sugerem resulta em informação detalhada recolhida etapa a etapa, que permite o aprofundamento sobre a realidade. Toda esta metodologia deverá resultar na elaboração de documentação, tanto de carácter geral como de carácter mais particular.

A estrutura do plano de validação descreve alguns dos tópicos que devem ser respeitados na sua elaboração (Ilustração 10), contribuindo inequivocamente para melhorar a informação disponibilizada por este documento em vários dos seus capítulos:

- Sub capítulo “responsabilidades” – quando decorrente da aplicação do nível 1, se sugere a tabela de responsabilidades (Tabela 8);
- Sub capítulo “descrição do SI” – quando estabelece a relação entre as acções das pessoas no decurso de uma etapa do processo e os SI identificados, com recurso ao estudo do processo (Tabela 10);

A redacção do relatório final de validação onde são resumidos os resultados principais das tarefas de validação, conclui as tarefas validação e define novos objectivos que baseados na aplicação dos critérios definidos e tendo por base os resultados obtidos. A validação é um processo iterativo e aplicando-o segundo regras e critérios bem definidos, é possível integrar os SI de forma coordenada com os processos que assistem.

0	ÍNDICE
1	OBJECTIVO
2	ÂMBITO DA VALIDAÇÃO
2.1	SUPOSIÇÕES:.....
2.2	EXCLUSÕES:
2.3	LIMITAÇÕES:
3	HISTÓRICO:
4	REFERÊNCIAS:
5	DESCRIÇÃO DO SI:
6	REQUISITOS DO UTILIZADOR
7	GESTÃO E SELECÇÃO DOS FORNECEDORES
8	METODOLOGIA DE VALIDAÇÃO
8.1	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO.....
8.2	DOCUMENTOS DE VALIDAÇÃO.....
8.3	CONTROLOS DE MUDANÇA.....
8.4	FINALIZAÇÃO DAS TAREFAS DE VALIDAÇÃO.....
8.5	ESTRATÉGIAS DE FORMAÇÃO
8.6	ESTRATÉGIAS DE IMPLEMENTAÇÃO.....
8.7	MANUTENÇÃO DO SISTEMA.....
8.8	MANUTENÇÃO DO DOCUMENTAÇÃO.....
8.9	PLANOS DE CONTINGÊNCIA.....
9	RESPONSABILIDADES.....

Ilustração 10 – Exemplo da estrutura de um plano de validação (VP).

Sugere-se que a validação dos SI no seio da IF e suportada pelo modelo que se sugere, clarifique quais os 4 Ms da qualidade para cada um dos processos, alvos da aplicação do modelo. Toda a documentação elaborada posteriormente deve deixar clara, à luz dos princípios da qualidade, a resposta às questões da qualidade e dar o contributo para que se esclareçam:

1. Quem realizará as tarefas de validação?
2. Que sistemas serão validados?
3. Porque é que é necessário validar determinado SI?
4. Como essa selecção foi efectuada e que critérios foram respeitados?
5. Que estratégias de validação utilizar e o que se espera com a sua aplicação?

No que remete à sugestão de novos documentos ou adaptações a documentos existentes na IF, considera-se que nesta indústria certificada para a qualidade, a estrutura a que obedece cada um deles dos documentos respeite os princípios da própria instituição e ser concordante com as BPF. Por esta razão, acredita-se que soluções para modelos de validação, estritamente dependentes da apresentação de documentação estejam destinadas ao fracasso, pois frequentemente não contemplam os esforços para enquadrar essa documentação com o real sistema de qualidade que tem particularidades diferentes em cada IF.

3.2.6.3 Tarefas de validação à luz do modelo em estudo

A qualidade da validação na IF está dependente e não pode ser dissociada, em qualquer instante da aplicação dos princípios da qualidade – “4 Ms da qualidade” e as “questões da qualidade”. A par de um bom sistema documental, um bom modelo de validação deve suscitar também a definição e a aplicação de tarefas de validação que é um dos elementos críticos neste exercício, é a identificação das expectativas das entidades regulamentares que devem justificar qualquer esforço de validação na IF (Tabela 7).

A validação dos SI não difere muito do que se deseja de qualquer outra metodologia analítica ou processo produtivo aplicável à IF; porém, apresenta uma limitação determinante: não se dispõe ainda de um conhecimento específico e inequívoco sobre cada SI, que permita entender e garantir o seu funcionamento de forma contínua e sistemática [80]. Este facto, determina a pertinência da abordagem que se sugere, apostada no estudo do processo e entendendo os SI como parte integrante do processo, em vez de centrar as tarefas de validação no SI isoladamente.

Retomando o exemplo de estudo, para validar o processo de produção de comprimidos identificaram-se o computador e a balança, como alvos primordiais das estratégias de validação. Assim a IF tem a liberdade de decisão sobre o que fazer para validar os seus SI, já que este modelo não sugere soluções definitivas para o processo em estudo.

A responsabilidade pela sua implementação das estratégias de validação, cabe aos responsáveis de cada empresa e de cada departamento, que poderão basear as suas estratégias neste modelo ou mesmo inspirar-se em algumas das metodologias por ele definidas. Uma das sugestões é apresentada na Tabela 13, onde se descreve a correspondência entre alguns dos requisitos de validação de SI – sugeridos pelas autoridades reguladoras – e os SI identificados como passíveis de serem validados – o computador e a balança.

Claramente é possível definir objectivos de trabalho que podem simultaneamente:

- Resultar em procedimentos internos, com periodicidade de aplicação bem estabelecida;
- Necessidade de contratar serviços a clientes externos como a instalação de um novo SI ou renovação de licenças de utilização de software;

Os responsáveis da IF devem interrogar-se em primeiro lugar quais os detalhes e particularidades dos seus processos e só depois, em encontrar formas de validar os SI que eventualmente assistam esses processos. Quando a opção passa por criar metodologias internas de validação, que dependam do contributo dos colaboradores a forma mais expedita

de o conseguir envolve a definição de critérios e um conjunto de indicadores apropriados, para cada requisito de validação que dependem necessariamente do processo, do SI ou mesmo das pessoas responsáveis pelo uso destes sistemas.

Tabela 13 – Alguns dos requisitos que poderiam servir de base a estratégias de validação para cada um dos SI.

Computador	Controlo dos acessos	Balança
X	Permissões detalhadas para ficheiros / aplicações;	-
X	<i>Audit trail</i> – (ID dos colaboradores; registo das alterações; motivo; hora e data da modificação);	X
Computador	Documentação	Balança
X	Dados guardados e verificados quanto à acessibilidade, leitura, recuperação de cópias guardadas física ou electronicamente;	-
-	O fornecedor é responsável pela entrega; instalação; configuração; integração; manutenção e actividades de modificação	X
X	Descrições escritas e detalhadas (requerimentos; especificações; funções desejadas; relações, ligações diagramas ou esquemas)	X
X	Verificações adicionais sobre a entrada de informação nos sistemas;	-
Computador	Tarefas de validação	Balança
X	Revisões periódicas;	-
X	Condições físicas devem ser verificadas pois factores externos podem interferir (T (°C) ou Hum (%))	X
-	Dados críticos devem ser protegidos contra modificação não autorizada	X
X	Planos de contingência	-

Na IF procurando-se a melhoria contínua dos processos, a validação de SI é uma das etapas que contribuiu determinadamente para essa melhoria, porque não sendo um processo definitivo fornece em cada momento, uma imagem de como os processos são dinamizados pelos SI, se estão controlados ou não, dando indicações sobre as suas limitações, potencialidades ou mesmo do modo como podem ser adaptados.

Estes resultados só são possíveis porque o modelo aposta na aplicação dos 4 Ms da qualidade e na procura sistemática das respostas às questões da qualidade.

4 Conclusões e Perspectivas Futuras

4.1 Conclusões

A estrutura da IF, as competências e a determinação das pessoas permitem-lhe responder às expectativas do mercado e das próprias empresas, a nível interno como a satisfação dos seus colaboradores, a qualidade dos serviços e a natureza dos processos em que baseia o seu negócio.

Um dos desafios actuais que se vive na IF foi identificado como “a validação dos SI” que apresentam falhas na integração das metodologias, com os sistemas de qualidade e as BPF vigentes. O modelo descrito no presente trabalho, em que se ilustrou a aplicação dos princípios da qualidade na criação de um modelo de validação de SI, caracteriza-se por apresentar:

- Uma análise sistemática das exigências regulamentares aplicadas a SI destinados à IF;
- Versatilidade na aplicação das ferramentas que são ilustradas por figuras e esquemas de simples implementação, aplicados de forma sequencial, estruturada por etapas e organizada por níveis;
- Flexibilidade na aplicação dos níveis e das etapas com a possibilidade de relacionar diferentes ferramentas sugeridas, para melhorar por exemplo a documentação interna e o modo como a informação é trocada independentemente do país ou da natureza dos processos que a IF apresente;
- Uma fácil actualização das recomendações de validação sugeridas pelas entidades reguladoras, respeitando as Boas Práticas de Fabrico;
- Um estudo do processo e sua relação com outros processos de forma construtiva recolhendo a informação crítica e relevante de cada uma das etapas daquele processo;

Além disso a aplicação deste modelo conta com o contributo das pessoas, melhorando a comunicação e clareza na informação trocada. A análise sistemática das exigências regulamentares da validação e a estratégia de aplicação sugerida nesta tese, revelaram como os princípios da qualidade podem ser aplicados de forma integrada com as práticas e políticas actualmente em vigor na IF.

A qualidade das estratégias de validação é fortemente dependente da natureza e do conhecimento dos processos que domina, assim como da competência dos seus

colaboradores que tornam possível toda e qualquer inovação tecnológica sustentada nesta indústria.

Ao contrário da ideia enraizada na IF que atribui o sucesso dos seus processos, à tecnologia e SI implementados, clarificou-se que um dos elementos críticos que determinam o sucesso das estratégias de validação é o factor Humano. A actual evolução dos SI e suas tecnologias têm criado plataformas isoladas que resultam em incompatibilidades no *software*, no *hardware*, na estrutura dos dados armazenados ou mesmo no total desajuste do SI criado com o propósito a que se destina o SI. Acrescenta-se ainda que alguns dos testes de validação que se criam, quando aplicados isoladamente por departamentos, mostram como não existe uma troca de informação coordenada e que seja característica das etapas / tarefas características do processo.

A proposta que se apresenta na forma de modelo de validação aplicado aos SI, pretende explorar algumas das oportunidades criadas por estas limitações.

4.2 Perspectivas Futuras

Tendo por base este trabalho, algumas das perspectivas futuras que poderão ser implementadas ou equacionadas num futuro próximo, são as seguintes:

- Abertura de sessões de discussão entre as empresas que partilhem os mesmos desafios e dificuldades na implementação de estratégias de validação;
- Estudo de documentação disponível sobre as falhas de SI, procurando implementar e melhorar o modelo com base nesse conhecimento; por exemplo, estudo das *warning letters*;
- Revisão e a actualização do modelo, segundo as actuais perspectivas regulamentares, acrescentando novos requisitos de novas fontes de informação;
- Estudo e melhoramento das ferramentas de cada nível do modelo estabelecendo relações de causa-efeito com indicadores e critérios bem definidos para cada etapa aplicada;
- Introdução desta metodologia numa IF onde seja possível aplicar e julgar criticamente os resultados do modelo sugerido;
- Planeamento de sessões de esclarecimento / formação versando alguns dos princípios enunciados no modelo que permitam uma melhor aplicação do mesmo, dependendo da sensibilidade e aceitação da IF;
- Alargamento o âmbito da formação pessoal e profissional exigida a cada empresa, a áreas da qualidade e da validação onde o modelo sugerido possa servir como base;

Finalmente, lembra-se que apenas após o teste e julgamento crítico desta ou de outras metodologias que eventualmente surjam, é possível melhorar o estado da arte da “validação de SI” aplicados à IF.

5 Referências Bibliográficas

- 1 D.S. Landes, A riqueza e pobreza das Nações (7ª ed.), Gradiva, Lisboa, (2006) 1-20.
- 2 National Academy of Engineering, "Greatest Engineering Achievements of the Twentieth Century". (Disponível em <http://www.greatachievements.org>, acessado a 31-09-2009).
- 3 Comissão das Comunidades Europeias, "i2010 – Uma sociedade da informação europeia para o crescimento e o emprego", SEC, (2005) 717.
- 4 The Royal Swedish Academy of Sciences, "Advanced information on the Nobel Prize in Physics 2000". (Disponível em http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2000/phyadv.pdf, acessado a 01-03-2008).
- 5 "Agência Europeia para a Segurança das Redes e da Informação (ENISA)", (Disponível em http://europa.eu/agencies/community_agencies/enisa/index_pt.htm, acessado a 01-09-2009).
- 6 P.G. Neumann, "Illustrative Risks to the Public in the Use of Computer Systems and Related Technology", Computer Science Laboratory, SRI International, 2009. (Disponível em <http://www.csl.sri.com/users/neumann/illustrative.pdf>, acessado a 06-06-2009)
- 7 P.G. Neumann, "Computer insecurity", *Issues Sci. Technol.* XI, 1 (1994) 50-54. (Disponível em <http://www.issues.org/19.4/updated/neumann.pdf>, acessado em 23-05-2009)
- 8 P.G. Neumann, "Integrity in software development", *Commun. ACM*, 10 (1997) 144. (Disponível em <http://doi.acm.org/10.1145/262793.262816>, acessado em 23-05-2009)
- 9 "The future of Privacy", *Sci. Am.*, Sept (2008) 46-106.
- 10 D. Dalcher, L. Drevin, "Learning from Information systems failures by using narrative and anti-narrative methods", *P. S. Afr. Inst. Comput. Sci. Technol.* 2003, (2003) 137-142. (Disponível em <http://www.ccs.neu.edu/course/isu692/readings/failure%20IT.pdf>, acessado a 03-09-2009)
- 11 P.G. Neumann, "Risks to the public in Computer Systems", *Software Eng. Notes*, 11 (1986) 2-14. (Disponível em <http://doi.acm.org/10.1145/382248.382811> acessado em 23-05-2009)
- 12 "Electronic Health Records Save Lives", (Disponível em <http://www.youtube.com/watch?v=t9ATw1TjBs&feature=Playlist&p=AD47F651A36403D8&index=11>, acessado a 06-09-2009)
- 13 E. Yeo, "Automation for the Pharmaceutical Industry", (2008). (Disponível em <http://www.pharmaasia.com/article-6900-automationforthe pharmaceuticalindustry-Asia.html>, acessado a 10-06-2009)
- 14 M. Murphy, "The lab, the LIMS and the enterprise", *Lab. Autom. Inf. Manage.*, 32 (1996) 63-69. (Disponível em [doi:10.1016/S1381-141X\(96\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S1381-141X(96)00006-8), acessado a 10-06-2009)
- 15 Ph. Quevauviller, "Improvement of quality control of speciation analysis using hyphenated techniques A decade of progress within the European Community", *J. Chromatogr. A*, 750 (1996) 25-33. (Disponível em [doi:10.1016/0021-9673\(96\)00293-2](https://doi.org/10.1016/0021-9673(96)00293-2), 06-06-2009)
- 16 "History of Federal Regulation: 1902–Present". (Disponível em <http://www.fdareview.org/history.shtml>, acessado a 06-06-2009.)

-
- 17 S. Mihm, "A Tragic Lesson", *The Boston Globe* (2007). (Disponível em http://www.boston.com/news/globe/ideas/articles/2007/08/26/a_tragic_lesson/, acessado a 10-06-2009)
- 18 L. Teixeira, L. Ferreira, "História da Talidomida – Do seu dramático passado ao seu futuro promissor"; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, (2005). (Disponível em <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/histria.htm>, acessado a 11-06-2009)
- 19 D. Roos, "Como funcionam as relações públicas", *Howstuffworks Brasil*. (Disponível em <http://pessoas.hsw.uol.com.br/relacoes-publicas2.htm>, acessado a 12-06-2009)
- 20 GMP online consultancy, "Regulatory Links", (Disponível em http://www.gmp-online-consultancy.com/e/html/200_our_services/240_links.php, acessado a 18-01-2010)
- 21 L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica – volume II*, Fundação Calouste Gulbenkian (2001) 1441-1486.
- 22 S. Andersson, A. Armstrong, A. Bjore, S. Bowker, S. Chapman, R. Davies, C. Donald, B. Egner, T. Elebring, S. Holmqvist, T. Inghardt, P. Johannesson, M. Johansson, C. Johnstone, P. Kemmitt, J. Kihlberg, P. Korsgren, M. Lemurell, J. Moore, "Making medicinal chemistry more effective-application of Lean Sigma to improve processes, speed and quality", *Drug Discovery Today*, 14 (2009) 598-604. (Disponível em doi:10.1016/j.drudis.2009.03.005, acessado a 16-01-2010)
- 23 CDRH, *General Principles of Software Validation – Final Guidance for Industry and FDA*, 2002.
- 24 M.W. Evans, A.M. Abela, T. Beltz, "Seven Characteristics of Dysfunctional Software Projects" (Crosstalk), – *J. Defence Software Eng.*, (2002) 16-20. (Disponível em <http://www.stsc.hill.af.mil/crosstalk/2002/04/evans.html>, acessado a 03-09-2009)
- 25 M.S. Fischer, "Software Validation and Verification – A Scientific Approach", Springer Ed., (2007) 1-20.
- 26 The Government Accountability Office (GAO), "Information Technology – FDA Needs to Establish Key Plans and Processes for Guiding Systems Modernization Efforts", (2009). (Disponível em <http://www.gao.gov/new.items/d09523.pdf>, acessado a 29-06-2009)
- 27 ICH, "Q8(R2): Pharmaceutical Development", Harmonised Tripartite Guideline, (2009). (Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>, acessado a 11-01-2010)
- 28 ICH, "Q9: Quality Risk Management", Harmonised Tripartite Guideline, (2005). (Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>, acessado a 11-01-2010)
- 29 ICH, "Q10: Pharmaceutical Quality System", Harmonised Tripartite Guideline, (2008). (Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>, acessado a 11-01-2010)
- 30 L.X. Yu, "Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control", *Pharm. Res.*, 4 (2008) 781-791. (Disponível em DOI: 10.1007/s11095-007-9511-1, acessado a 02-02-2009)
- 31 A.S. Rathore, "Quality by design for biopharmaceuticals", *Nat. Biotechnol.*, 1 (2009) 26-34 (Disponível em <http://assets0.pubget.com/pdf/19131992.pdf>, acessado a 02-02-2009)
-

-
- 32 R.P. Cogdill, J.K. Drennen, "Risk-based Quality by Design (QbD): A Taguchi Perspective on the Assessment of Product Quality, and the Quantitative Linkage of Drug Product Parameters and Clinical Performance", *J. Pharm. Innov.*, 1 (2008) 23-29. (Disponível em doi:10.1007/s12247-008-9025-3, acessado a 01-10-2008)
- 33 A.S. Rathore, M. Yu, S. Yeboah, A. Sharma, "Case study and application of process analytical technology (PAT) towards bioprocessing: use of on-line high-performance liquid chromatography (HPLC) for making real-time pooling decisions for process chromatography", *Biotechnol. Bioeng.*, 2 (2008) 306-316. (Disponível em doi: 10.1002/bit.21759, acessado a 01-02-2009)
- 34 D.C. Hinz, "Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative", *Anal. Bioanal. Chem.*, 384 (2006) 1036–1042 (Disponível em doi: 10.1007/s00216-005-3394-y acessado a 02-02-2010).
- 35 International Standards Organization (ISO), "Quality management systems – Requirements", Draft International Standard ISO/DIS 9001, 2008.
- 36 International Standards Organization (ISO), "ISO 9000 essentials". (Disponível em http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000/iso_9000_essentials.htm, acessado a 25-12-2009)
- 37 G. Paliska, D. Pavletic, M. Sokovic, "Quality tools – systematic use in process industry" *J. Achievements Mater. Manuf. Eng.*, 1 (2007) 79-82. (Disponível em <http://d.yimg.com/kq/groups/24709041/106463757/name/2517.pdf>, acessado a 10-02-2009)
- 38 D.K. Sarker, "Quality Systems and Controls for Pharmaceuticals", John Wiley and Sons, (2008) 20.
- 39 J. Lee, "Plan-Do-Check-Act and the PDCA Deming Cycle". (Disponível em <http://speedendurance.com/2008/10/14/plan-do-check-act-and-the-pdca-deming-cycle/>, acessado a 25-01-2010)
- 40 J.M. Juran, A.B. Godfrey, "Juran's Quality Handbook", 5th ed., McGraw-Hill, 1998.
- 41 ICH, "Revised ICH Terms of Reference". (Disponível em <http://www.ich.org/cache/html/581-272-1.html>, acessado a 25-01-2010)
- 42 S. Hillmer, D. Karney, "Towards understanding the foundations of Deming's theory of management", *J. Qual. Manage.*, 2 (1997) 171-189. (Disponível em doi:10.1016/S1084-8568(97)90002-X, acessado a 24-01-2010)
- 43 W.E. Deming, "Out of the Crisis", MIT Press Edition, 2000. (Disponível em <http://books.google.pt> acessado a 10-04-2009)
- 44 R.P. Wayne, "Chemical Instrumentation", Oxford University Press, (1994) 9-11.
- 45 FDA, "Guide to inspection of computerized systems in drug processing", (1983). (Disponível em <http://www.labcompliance.de/documents/FDA/FDA-Computers/f-388-blue-book-1983-guide-inspections-cs.htm>, acessado a 02-10-2009)
- 46 FDA, "Guideline of General Principles of Process Validation ", (1987). (Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm>, acessado a 03-10-2008)
-

-
- 47 FDA, "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices" (2008). (Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>, acessado a 03-12-2009)
- 48 EU, "Documentation", EudraLex – Vol. 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines (Disponível em <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap4en200408.pdf>, acessado a 20-09-2009)
- 49 L. Lachman, "Process and Method Validation", FDA subcommittee meeting, (2002). (Disponível em http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3841s1_07_lachman/sld001.htm, acessado a 25-09-2008).
- 50 ICH, "Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology", (2005). (Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>, acessado a 10-11-2009).
- 51 FDA, "Guide to inspections of validation of cleaning processes", (1993). (Disponível em <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>, acessado a 10-12-2009).
- 52 FDA, "Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products", (1994). (Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072171.pdf>, acessado a 10-12-2009).
- 53 EU, "Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Draft Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials" (2008) (Disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/docs/doc2008/2008_04/gmp_part2_consult_200804_en.pdf, acessado em 18-02-2009).
- 54 TGA, "Australian Code of Good Manufacturing Practice - Human Blood and Tissues" (2000) 16-18. (Disponível em <http://www.tga.gov.au/manuf/gmpbltic.pdf>, acessado a 20-02-2009)
- 55 FDA, "General Principles of Software Validation - Final Guidance for Industry and FDA Staff", (1997) (Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085371.pdf>, acessado a 27-02-2009).
- 56 Health Canada, "Good Manufacturing Practices Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Topic Q7A)" (2002) 14-15. (Disponível em http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/q7a-eng.pdf, acessado a 18-02-2009).
- 57 PIC/s, "Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" Environments", PI 011-3 (2007). (Disponível em <http://www.picscheme.org/publication.php?download&file=cGktMDExLTMtcmVjb21tZW5kYXRpb24tb24tY29tcHV0ZXJpc2VkLXN5c3RlbXMucGRm>, acessado a 19-02-2009).
- 58 EU, "Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Draft Annex 11 computerized system validation" (2008). (Disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/docs/doc2008/2008_04/gmp_annex_11_consult_200804_en.pdf, acessado a 10-02-2009).
-

-
- 59 EU, "Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 4 Documentation" (2008). (Disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/docs/doc2008/2008_04/gmp_chap_4_consult_200804_en.pdf, acessado a 19-02-2009).
- 60 B. Glennon, "Control system validation in multipurpose biopharmaceutical facilities", *J. Biotech.*, 59 (1997) 53-61.
- 61 D. James, "Computer system validation? Increasing supplier value", *Pharm. Techn. Asia Pacific*, (2006).
- 62 R.D. MacDowall, "Practical computer validation for pharmaceutical laboratories", *J. Pharm. Biom. Anal.*, 14 (1995) 13-22.
- 63 R.D. McDowall, "GAMP Good Practice Guide for Validation of Laboratory Computerized Systems, Part 1", *LCGC Europe*, 19(5) (2006) (Disponível em <http://chromatographyonline.findanalytichem.com/lcgc/Column:+Questions+of+Quality/GAMP-Good-Practice-Guide-for-Validation-of-Laborat/ArticleStandard/Article/detail/323292>, acessado a 01-01-2010).
- 64 R.D. McDowall, "Comments on GAMP Good Practice Guide for Validation of Laboratory Computerized Systems - Part 2", *LCGC Europe*, 19(9) (2006) (Disponível em <http://chromatographyonline.findanalytichem.com/lcgc/article/articleDetail.jsp?id=371551&sk=&date=&pageID=4>, acessado a 01-01-2010).
- 65 D. R. Wallace, D. R. Kuhn, "Failure Modes in Medical Device Software: An Analysis of 15 Years of Recall of Data", *NIST* (Disponível em <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.7.943&rep=rep1&type=pdf>, acessado a 01-01-2010).
- 66 Committee on National Security Systems (CNSS), "National Information Assurance (IA) Glossary", National Security Agency, (2003) (Disponível em <http://staff.washington.edu/dittrich/center/4009.pdf>, acessado a 19-05-2009).
- 67 ISO, "Risk management — Principles and guidelines", ISO: 31000:2009.
- 68 J.M. Paerson, C.S. McCahon, R.T. Hightower, "Total Quality Management: Are information systems managers ready?", *Inf. Manage.*, 29 (1995) 251-263. (Disponível em [doi:10.1016/0378-7206\(95\)00028-0](https://doi.org/10.1016/0378-7206(95)00028-0), acessado a 19-06-2009).
- 69 Lecifarma, "Organograma da estrutura técnica". (Disponível em <http://www.lecifarma.pt/novosprojectos.html>, acessado a 19-06-2009).
- 70 FDA, "GMPs - Section One: Current Food Good Manufacturing Practices", 2004. (Disponível em <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/CurrentGoodManufacturingPracticesCGMPs/ucm110907.htm>, acessado a 19-06-2009).
- 71 M. Schousboe, "Computer Validation Master Planning "Validation Strategies", *Pharm. Tech.*, 2005. (Disponível em <http://license.icopyright.net/user/viewFreeUse.act?fuid=MjI5NTA2OA%3D%3D> acessado a 19-05-2009).
- 72 Pharmaceutical Process Validation, *Drugs and The Pharmaceutical Sciences* – 3rd, vol. 129, A. H. Wachter, R. A. Nash, eds., 2003.
-

-
- 73 FDA, "UltraRad Corporation", Warning letter 29/05/2009. (Disponível em <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm173977.htm>, acedido a 30-09-2009).
- 74 FDA, "Advanced Sterilization Products", Warning letter 22/12/2004. (Disponível em <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2004/ucm146729.htm>, acedido a 30-09-2009).
- 75 FDA, "Sorenson Medical", Warning letter 04/09/2007. (Disponível em <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2007/ucm076494.htm>, acedido a 30-09-2009).
- 76 WHO, Validation – Module 1 part 1: Introduction and the VMP, Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practices, 2005.
- 77 LabCompliance, "Validation Master Plan", 2002. (Disponível em http://www.complianceonline.com/images/supportpages/500001/Sample_m-171-validation-master-plan.pdf, acedido a 02-12-2009).
- 78 PIC/s, "Validation Master Plan; Installation and Operational Qualification; Non-Sterile Process Validation; Cleaning Validation", PI 006-2 (2004) 5-8. (Disponível em http://www.newwayz.co.nz/refmaterial/pics_pi006_2VMP.pdf, acedido a 19-02-2009).
- 79 PIC/s, "Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operation Qualification Non-Sterile Process Validation; Cleaning Validation", PI 006-3 (2007), (<http://www.picscheme.org/publication.php?download&file=cGktMDA2LTMtcmVjb21tZW5kYXRpb24tb24tdmFsaWRhdGlvb1tYXN0ZXItcGxhbi5wZGY>, acedido a 02-08-2009).
- 80 J. Jacobson, "Validation of software in measuring instruments", *Comput. Stand. Interfaces*, 28 (2006) 277–285.